

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 9 月 4 日 (04.09.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/072554 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 263/32, 263/46, 263/48, 277/28, 413/04, 413/12, 413/14, 417/12, 417/14, 405/12, 417/04, 413/06, C07F 9/6506, 9/653, 9/6539, 9/6558, 9/6561, A61K 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/454, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/541, 31/554, 31/675, 31/4545, 31/4709, A61P 3/10, 25/00, 25/24, 43/00

間 正 聡 (HAZAMA, Masatoshi) [JP/JP]; 〒563-0029 大阪府 池田市 五月丘 2 丁目 7 番 2 8-1 0 2 号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/02217

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府 大阪市 淀川区 十三本町 2 丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 2 月 27 日 (27.02.2003)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-53933 2002 年 2 月 28 日 (28.02.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

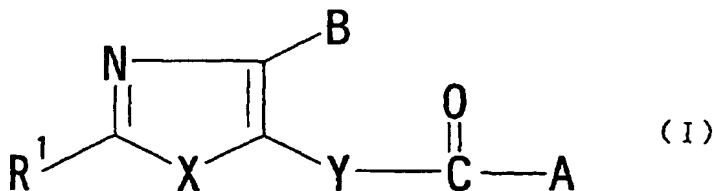
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 坂井 望 (SAKAI, Nozomu) [JP/JP]; 〒652-0045 兵庫県 神戸市 兵庫区松本通 5 丁目 3 番 1 2 号 Hyogo (JP). 百瀬 祐 (MOMOSE, Yu) [JP/JP]; 〒665-0847 兵庫県 宝塚市 すみれが丘 2 丁目 8 番 7 号 Hyogo (JP). 村瀬 勝人 (MURASE, Katsuhito) [JP/JP]; 〒662-0077 兵庫県 西宮市 久出ヶ谷町 5 番 1 3-2 0 2 号 Hyogo (JP). 波佐

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AZOLE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: アゾール化合物



A is optionally substituted cycloamino or -NR²-W-D (wherein R² is hydrogen or alkyl; W is a free valency or a divalent acyclic hydrocarbon group; and D is an optionally substituted cyclic group, optionally substituted amino, or optionally substituted acyl); B is an optionally substituted hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group; X is oxygen, sulfur, or optionally substituted nitrogen; and Y is a free valency and a divalent acyclic hydrocarbon group.

(57) Abstract: Compounds represented by the general formula (I) or salts thereof which are useful in the prevention or treatment of diabetic neuropathy and so on: (I) wherein R¹ is hydrogen, halogeno, an optionally substituted hydrocarbon group, an optionally substituted heterocyclic group, optionally substituted hydroxyl, optionally substituted mercapto, or optionally substituted amino;

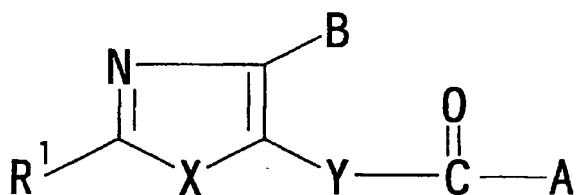
[続葉有]

WO 03/072554 A1



(57) 要約:

本発明は、糖尿病性神経障害などの予防・治療に有用な、式 (I)



〔式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基を、Aは置換されていてもよい環状アミノ基または-NR²-W-D (R²は水素原子またはアルキル基を、Wは結合手または2価の非環状炭化水素基を、Dは置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す) を、Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、Xは酸素原子、硫黄原子または置換されていてもよい窒素原子を、Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を示す〕で表される化合物またはその塩を提供する。

明 細 書

アゾール化合物

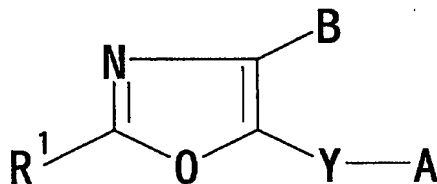
5 技術分野

本発明は、神経栄養因子産生・分泌促進作用を有し、糖尿病性神経障害などの予防・治療に有用なアゾール化合物に関する。

背景技術

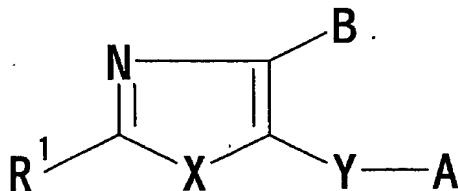
10 アゾール化合物は、例えば以下の文献に記載されている。

(1) WO 97/36882 には、式



15 [式中、R¹はハロゲン原子、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基を、Aは置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、Bは置換されていてもよい芳香族基を、Yは2価の脂肪族炭化水素基を示す]で表される化合物が糖尿病の予防・治療剤として有用であることが記載されている。

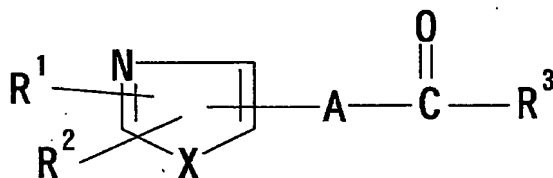
20 (2) WO 01/14372 には、式



[式中、R¹はハロゲン原子、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されて

いてもよいアミノ基を、Aは置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、Bは置換されていてもよい芳香族基を、Xは酸素原子、硫黄原子または置換されていてもよい窒素原子を、Yは2価の炭化水素基または複素環基を示す]で表される化合物がニューロトロフィン産生・分泌促進剤として有用であることが記載されている。

(3) WO 00/01679 には、式



10 [式中、R¹はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を；R²は水素または置換されていてもよい炭化水素基を；XはO、Sまたは-NR⁴-（式中、R⁴は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す）で示される基を；Aはそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を；R³は式 -OR⁵-（式中、R⁵は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す）または-NR⁶R⁷（式中、R⁶、R⁷は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R⁶、R⁷は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい）で表される基を示す]で表される化合物がレチノイド関連受容体機能調節剤として有用であることが記載されている。

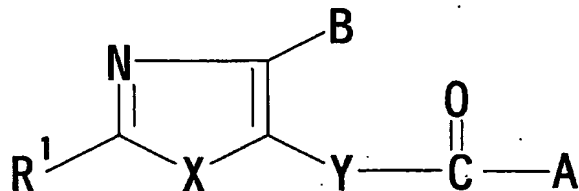
20

発明の開示

本発明の目的は、優れた神経栄養因子産生・分泌促進作用を有し、かつ低毒性であるアゾール化合物の提供である。

25 本発明者らは、アゾール環の5位に式：-Y-CO-A [Aは置換されていてもよい環状アミノ基または-NR²-W-D（R²は水素原子またはアルキル基を、Wは結合手または2価の非環状炭化水素基を、Dは置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されてい

もよいアシル基を示す) を、Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を示す] で示される基が結合している点に構造上の特徴を有する、式 (I)



- [式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基を、Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、Xは酸素原子、硫黄原子または置換されていてもよい窒素原子を、AおよびYは前記と同意義を示す] で表される化合物が、その特徴的な化学構造に基づいて、優れた神経栄養因子産生・分泌作用を有することを見出し、この知見に基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

- 1) 式 (I) で表される化合物またはその塩 (以下、化合物 (I) と略記することがある) ;
- 2) R¹が置換されていてもよい複素環基である化合物 (I) ;
- 3) Aが置換されていてもよい環状アミノ基である化合物 (I) ;
- 4) Aが-NR²-W-D (R²は水素原子またはアルキル基を、Wは結合手または2価の非環状炭化水素基を、Dは置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す) である化合物 (I) ;
- 5) Dが置換されていてもよい環状基である前記4) 記載の化合物 ;
- 6) Bが置換されていてもよい炭素数6~14のアリール基である化合物 (I) ;
- 7) Xが酸素原子である化合物 (I) ;
- 8) YがC₁₋₄アルキレンである化合物 (I) ;
- 9) 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフ

エニル)－5－オキサゾリル]－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド；

3－[4－(4－クロロフェニル)－2－(4－モルホリニル)－5－オキサゾリル]－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド；

5 3－[4－(4－クロロフェニル)－2－フェニル－5－オキサゾリル]－N－[4－(ジメチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド；

3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－{4－[(2－オキシド－1, 3, 2－ジオキサホスフィナン－2－イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド；

10 4－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－[(4－ジメチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド；

1－{3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]プロパノイル}－4－ピペリジノール；

15 4－{3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン－1, 1－ジオキシド；

4－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－[(4－ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブ

20 タナミド；または

4－{3－[4－(4－クロロフェニル)－2－(1－メチル－1H－インドール－3－イル)－5－オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン－1, 1－ジオキシド；である化合物（I）；

10) 化合物（I）またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

25 11) 糖尿病性神経障害の予防・治療剤である前記10)記載の医薬；

12) 疼痛改善剤である前記10)記載の医薬；

13) 化合物（I）またはそのプロドラッグを含有してなる神経栄養因子産生・分泌促進剤；

14) 糖尿病性神経障害の予防・治療剤を製造するための、化合物（I）ま

たはそのプロドラッグの使用；

1 5) 哺乳動物に化合物 (I) またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病性神経障害の予防または治療方法；

5 1 6) 疼痛改善剤を製造するための、化合物 (I) またはそのプロドラッグの使用；

1 7) 哺乳動物に化合物 (I) またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における疼痛の改善方法；

1 8) 神経栄養因子産生・分泌促進剤を製造するための、化合物 (I) またはそのプロドラッグの使用；

10 1 9) 哺乳動物に化合物 (I) またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における神経栄養因子の産生または分泌促進方法；などに関する。

15 以下に、式 (I) で表される化合物について詳述する。

式 (I) 中、R¹で示される「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。なかでもフッ素および塩素が好ましい。

R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、脂環脂肪族炭化水素基などが挙げられる。

脂肪族炭化水素基としては、例えば炭素数 1 ~ 15 の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、具体的にはアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。

アルキル基の好適な例としては、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

アルケニル基の好適な例としては、炭素数 2 ～ 10 のアルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、
5 4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。

アルキニル基の好適な例としては、炭素数 2 ～ 10 のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-
10 -ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。

脂環式炭化水素基としては、例えば炭素数 3 ～ 12 の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、具体的にはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。
15

シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数 3 ～ 10 のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビスクロ[2. 2. 2]オクチル、ビスクロ[3. 2. 1]オクチル、ビスクロ[3. 2. 2]ノニル、ビスクロ[3. 3. 1]ノニル、ビスクロ[4. 2. 1]ノニル、ビスクロ[4. 3. 1]デシルなどが挙げられる。
20

シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数 3 ～ 10 のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。
25

シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数 4 ～ 10 のシクロアルカジエニル基、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。

芳香族炭化水素基としては、例えば炭素数 6 ～ 14 のアリール基が挙げられる。該アリール基の好適な例としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリル、インデニルなどが挙げられる。なかでもフェニル、ナフチルなどが好ましい。該アリール基は、部分的に飽和されていてもよく、部分的に飽和されたアリール基としては、例えばジヒドロインデニル、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

芳香脂肪族炭化水素基としては、例えば炭素数 7 ～ 14 の芳香脂肪族炭化水素基、具体的にはアラルキル基、アリールアルケニル基、アリールアルキニル基などが挙げられる。

10 アラルキル基の好適な例としては、炭素数 7 ～ 14 のアラルキル基、例えばベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ベンズヒドリル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ジフェニルエチルなどが挙げられる。

アリールアルケニル基の好適な例としては、炭素数 8 ～ 13 のアリールアルケニル基、例えばスチリルなどが挙げられる。

15 アリールアルキニル基の好適な例としては、炭素数 8 ～ 13 のアリールアルキニル基、例えばフェニルエチニルなどが挙げられる。

脂環脂肪族炭化水素基としては、例えば炭素数 4 ～ 13 の脂環脂肪族炭化水素基、具体的にはシクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルケニル基、シクロアルケニルアルキル基、などが挙げられる。

20 シクロアルキルアルキル基の好適な例としては、炭素数 4 ～ 13 のシクロアルキルアルキル基、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチルなどが挙げられる。

シクロアルキルアルケニル基の好適な例としては、炭素数 5 ～ 13 のシクロアルキルアルケニル基、例えばシクロプロピルエテニル、シクロペンチルエテニル、シクロヘキシルエテニルなどが挙げられる。

25 シクロアルケニルアルキル基の好適な例としては、炭素数 4 ～ 13 のシクロアルケニルアルキル基、例えばシクロペンテニルメチル、シクロペンテニルエチル、シクロヘキセニルメチル、シクロヘキセニルエチルなどが挙げら

れる。

R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は置換可能な位置に1
ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例え
5 ばハロゲン原子、ニトロ、オキソ、C₁₋₃アルキレンジオキシ、置換されてい
てもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい非芳香族複素環基、置換さ
れていてもよいアミノ基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されて
いてもよいチオール基、置換されていてもよいアシル基などが挙げられる。

ここで、ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素およびヨウ素
10 が挙げられる。なかでもフッ素および塩素が好ましい。

C₁₋₃アルキレンジオキシとしては、例えばメチレンジオキシ、エチレンジ
オキシなどが挙げられる。

「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」と
しては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および
15 窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし7員の単
環式芳香族複素環基または縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族
複素環基としては、例えばこれら5ないし7員の単環式芳香族複素環基と、
1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を
含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

20 芳香族複素環基の好適な例としては、フリル（例、2-フリル、3-フリ
ル）、チエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例、2-
ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（例、2-ピリミ
ジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル）、ピリ
ダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピラジニル（例、
25 2-ピラジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロ
リル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イ
ミダゾリル、5-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-
ピラゾリル、4-ピラゾリル）、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-
オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソオキサゾリル、チアゾリル（例、

2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、イソチアゾリル、オ
キサジアゾリル(例、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3,
4-オキサジアゾール-2-イル)、チアジアゾリル(例、1, 3, 4-チ
アジアゾール-2-イル)、トリアゾリル(例、1, 2, 4-トリアゾール
5 -1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 3-トリアゾ
ール-1-イル、1, 2, 3-トリアゾール-2-イル、1, 2, 3-トリア
ゾール-4-イル)、テトラゾリル(例、テトラゾール-1-イル、テト
ラゾール-5-イル)、キノリル(例、2-キノリル、3-キノリル、4-
キノリル)、キナゾリル(例、2-キナゾリル、4-キナゾリル)、キノキ
10 サリル(例、2-キノキサリル)、ベンゾフリル(例、2-ベンゾフリル、
3-ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例、2-ベンゾチエニル、3-ベン
ゾチエニル)、ベンゾオキサゾリル(例、2-ベンゾオキサゾリル)、ベン
ゾチアゾリル(例、2-ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベ
ンズイミダゾール-1-イル、ベンズイミダゾール-2-イル)、インドリ
15 ル(例、インドール-1-イル、インドール-3-イル)、1H-インダゾ
リル(例、1H-インダゾール-3-イル)、1H-ピロロ[2, 3-b]
ピラジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピラジニン-2-イル)、1H-
ピロロピリジニル(例、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-イル)、
1H-イミダゾピリジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-
20 2-イル、1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-イル)、1H-イ
ミダゾピラジニル(例、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピラジニン-2-イル)、
トリアジニル、イソキノリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾ
リル、ベンズトリアゾリルなどが挙げられる。

「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における「非芳香族複素環基」
25 としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子およ
び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5ないし7員の
単環式非芳香族複素環基または縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合
非芳香族複素環基としては、例えばこれら5ないし7員の単環式非芳香族複
素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の

硫黄原子を含む 5 員環とが縮合した基等が挙げられる。

非芳香族複素環基の好適な例としては、ピロリジニル（例、1-ピロリジニル）、ピペリジニル（例、ピペリジノ）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、1-ピペラジニル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン-1-イル）、
5 オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン-3-イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン-3-イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン-3-イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン-1-イル、イミダゾリン-2-イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン-2-イル）、チアゾリニル
10 （例、チアゾリン-2-イル）、オキサジニル（例、オキサジン-2-イル）、テトラヒドロフラニル、アゼパニル、テトラヒドロピリジニル（例、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル）、ジヒドロベンゾフラニル、ジオキサニル、ジチオラニル、テトラヒドロイソキノリルなどが挙げられる。

上記した芳香族複素環基および非芳香族複素環基は、置換可能な位置に 1
15 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えばニトロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1~3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）、1~3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていても
20 よい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、 C_{6-14} アリール（例、フェニル）等が挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えばそれぞれ置換基を有していてもよい炭素数 1~10 のアルキル基、炭素数 2~10 のアルケニル基、炭素数 3~10 のシクロアルキル基、炭素数 3~10 のシクロアルケニル基、炭素数 6~14 のアリール基、炭素数 7~14 のアラルキル、炭素数 1~15 のアシル基またはヘテロアリール基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

ここで、「炭素数 1~10 のアルキル基」、「炭素数 2~10 のアルケニ

ル基」、「炭素数 3～10 のシクロアルキル基」、「炭素数 3～10 のシクロアルケニル基」、「炭素数 6～14 のアリール基」および「炭素数 7～14 のアラルキル」としては、R' で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

- 5 「炭素数 1～15 のアシル基」としては、後述の「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基として例示するものが挙げられる。該アシル基は、好ましくはホルミル、C₁₋₁₀ アルキル-カルボニル、C₁₋₆ アルコキシカルボニル、C₆₋₁₄ アリール-カルボニル、C₇₋₁₃ アラルキル-カルボニル、芳香族複素環-カルボニル、5 ないし 7 員非芳香族複素環-カルボニル、
- 10 C₃₋₁₀ シクロアルキル-カルボニル（例、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル）；
- C₈₋₁₃ アリールアルケニル-カルボニル（例、スチリルカルボニル）；
- C₈₋₁₃ アリールアルキニル-カルボニル（例、フェニルエチニルカルボニル）；
- C₆₋₁₄ アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル）；
- 15 モノ-またはジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル（例、メチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル）；
- C₃₋₁₀ シクロアルキル-カルバモイル（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）；
- C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル（例、フェニルカルバモイル）；
- 20 C₇₋₁₄ アラルキル-カルバモイル（例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ジフェニルエチルカルバモイル）；
- C₄₋₁₃ シクロアルキルアルキル-カルバモイル（例、シクロヘキシルメチルカルバモイル）；
- 芳香族複素環カルバモイル（例、イソキサゾリルカルバモイル、ベンゾチア
- 25 ゴリルカルバモイル）；
- 非芳香族複素環カルバモイル（例、ピロリジニルカルバモイル）；
- C₇₋₁₄ アラルキルオキシカルバモイル（例、ベンジルオキシカルバモイル）；
- 等である。また、「炭素数 1～15 のアシル基」としては、C₁₋₆ アルコキシカルバモイル（例、メトキシカルバモイル）、C₁₋₆ アルコキシカルボニル

カルバモイル(例、メトキシカルボニルカルバモイル、エトキシカルボニルカルバモイル)なども挙げられる。

C₁₋₁₀ アルキル-カルボニルの好適な例としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルなどが挙げられる。

C₁₋₆ アルコキシ-カルボニルの好適な例としては、(例、tert-ブトキシカルボニル)などが挙げられる。

C₆₋₁₄ アリール-カルボニルの好適な例としては、ベンゾイルなどが挙げられる。

C₇₋₁₃ アラルキル-カルボニルの好適な例としては、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニルなどが挙げられる。

芳香族複素環-カルボニルの好適な例としては、フリルカルボニル、ピロリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、1H-インダゾリルカルボニル、ベンゾフラニルカルボニル、キノリルカルボニルなどが挙げられる。

5ないし7員非芳香族複素環-カルボニルの好適な例としては、テトラヒドロフリルカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、ヘキサメチレンイミニルカルボニル、チアゾリジニルカルボニルなどが挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、例えばR'で示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基として例示した芳香族複素環基が挙げられる。なかでも、ピリジル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリミジニルなどが好ましい。

これら「炭素数1~10のアルキル基」、「炭素数2~10のアルケニル基」、「炭素数3~10のシクロアルキル基」、「炭素数3~10のシクロアルケニル基」、「炭素数6~14のアリール基」、「炭素数7~14のアラルキル」、「炭素数1~15のアシル基」および「ヘテロアリール基」は、置換可能な位置に1~2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素); 1~

- 3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）；ヒドロキシ；ニトロ；C₁₋₆アルキル基（例、メチル）でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ基；
- 5 C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；
オキソ；シアノ；C₇₋₁₃アラルキル基（例、ベンジル）；
C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ-C₁₋₆アルキル基（例、メトキシカルボニルアミノメチル、エトキシカルボニルアミノメチル）；
- 10 モノーもしくはジ-C₁₋₁₀アルキルホスホノ-C₁₋₆アルキル基（例、ジメチルホスホノメチル、ジエチルホスホノメチル）；
モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ-C₁₋₆アルキル基（例、ジメチルアミノメチル）
C₁₋₆アルコキシ-C₆₋₁₄アリール基（例、メトキシフェニル）；
- 15 C₁₋₆アルキルカルボニル-C₆₋₁₄アリール基（例、アセチルフェニル）；
オキソ、C₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル）およびC₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい複素環基（例、チエニル、フリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、インドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、
- 20 ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル）；
C₆₋₁₄アリールオキシ基（例、フェニルオキシ）；
C₇₋₁₃アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；
C₁₋₆アルキルチオ基（例、メチルチオ）；
- 25 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールチオ基（例、フェニルチオ）；
C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい複素環チオ基（例、ピリミジニルチオ）；
C₁₋₆アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）；

- 複素環カルボニル基（例、ジヒドロインドリルカルボニル）；
 C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；
 C_{6-14} アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニル）；
カルバモイル；
- 5 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド基（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド）；
 C_{1-6} アルキルカルボニルで置換されていてもよいスルファモイル基（例、スルファモイル、アセチルスルファモイル）；
等が挙げられる。これらの置換基のなかでも、ハロゲン原子（例、フッ素、塩
- 10 素、臭素、ヨウ素）；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）；ヒドロキシ；ニトロ；アミノ； C_{1-6} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホ
- 15 ニル）などが好ましい。

- 置換されたアミノ基としては、例えばモノーまたはジ- C_{1-10} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）；[C_{1-6} アルコキシカルボニルで置換されていてもよい]モノーまたはジ- C_{2-10} アルケニル
- 20 アミノ（例、ジアリルアミノ）；モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ（例、シクロヘキシルアミノ）；[C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい複素環チオ（例、ピリミジニルチオ）、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ、シアノ、 C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン原
- 25 子、複素環カルボニル（例、ジヒドロインドリルカルボニル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい]モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルカルボキサミド（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）； C_{6-14} アリールカルボキサミド（例、ベンゾイルアミノ）； C_{6-14} アリールアミノ（例、フェニルアミノ）；N- C_{1-10} アルキル-N- C_{6-14} アリールアミ

- ノ（例、N-メチル-N-フェニルアミノ）；N-C₁₋₁₀アルキル-N-C₇₋₁₃アラルキルアミノ（例、N-メチル-N-ベンジルアミノ）；モノーまたはジ- C₁₋₆アルコキシ-カルボキサミド（例、tert-ブトキシカルボキサミド）；[C₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₄アリールオキシ、複素環基（例、トリアゾリル、テトラゾリル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい]モノーまたはジ- C₆₋₁₄アリール-カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド）；[C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい]モノーまたはジ- C₇₋₁₃アラルキル-カルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミド、フェネチルカルボキサミド、フェニルプロピルカルボキサミド、フェニルブチルカルボキサミド）；[ハロゲン原子、C₁₋₆アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい]芳香族複素環-カルボキサミド（例、フリルカルボキサミド、ピロリルカルボキサミド、チエニルカルボキサミド、ピリジルカルボキサミド、ピリミジニルカルボキサミド、1H-インダゾリルカルボキサミド、ベンゾフランカルボキサミド、キノリルカルボキサミド）；[オキソ、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆アルコキシ-C₆₋₁₄アリール（例、メトキシフェニル）、C₁₋₆アルキル-カルボニル-C₆₋₁₄アリール（例、アセチルフェニル）、カルバモイル、C₇₋₁₃アラルキル（例、ベンジル）、複素環基（例、ピペリジノ）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい]5ないし7員非芳香族複素環-カルボキサミド（例、テトラヒドロフリルカルボキサミド、チオモルホリノカルボキサミド、ピペリジノカルボキサミド、ピペラジノカルボキサミド、ヘキサメチレンイミニルカルボキサミド、チアゾリジニルカルボキサミド）；
- [C₁₋₆アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルで置換されていてもよい]C₃₋₁₀シクロアルキル-カルボキサミド（例、シクロペンチルカルボキサミド、シクロヘキシルカルボキサミド）；
- [ハロゲン原子で置換されていてもよい]C₈₋₁₃アリールアルケニル-カルボキサミド（例、スチリルカルボキサミド）；

C₈₋₁₃ アリールアルキニル-カルボキサミド (例、フェニルエチニルカルボキサミド) ;

芳香族複素環 (例、チエニル、フリル、インドリル) - C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド ;

5 C₆₋₁₄ アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ) ;

[ヒドロキシ、C₁₋₆ アルコキシ、C₁₋₆ アルキルチオ、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆ アルコキシ-カルボキサミド、シアノ、C₁₋₆ アルキルスルホニル、カルバモイルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい] モノ-またはジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイルアミ

10 ノ (例、メチルカルバモイルアミノ、tert-ブチルカルバモイルアミノ) ;

[ヒドロキシで置換されていてもよい] C₃₋₁₀ シクロアルキル-カルバモイルアミノ (例、シクロプロピルカルバモイルアミノ、シクロペンチルカルバモイルアミノ、シクロヘキシルカルバモイルアミノ) ;

[1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい] C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキル-カルボニルで置換されていてもよいスルファモイル、モノ-またはジ-C₁₋₆ アルキルアミノ、モノ-もしくはジ-C₁₋₁₀ アルキルホスホノ-C₁₋₆ アルキル基、ハロゲン原子、C₆₋₁₄ アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル)、C₇₋₁₃ アラルキルオキシ (例、ベンジルオキシ)、C₁₋₆ アルコキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい] C₆₋₁₄ アリール-カルバモイルアミノ (例、フェニルカルバモイルアミノ) ;

20 [モノ-またはジ-C₁₋₆ アルキルアミノ、ハロゲン原子から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい] C₁₋₆ アルキル ; ハロゲン原子 ; スルファモイル ; ヒドロキシ ; C₁₋₆ アルコキシから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい] C₇₋₁₄ アラルキル-カルバモイルアミノ (例、ベンジルカルバモイルアミノ、フェネチルカルバモイルアミノ、ジフェニルエチルカルバモイルアミノ) ;

C₁₋₆ アルコキシ-カルボニルカルバモイルアミノ (例、メトキシカルボニルカルバモイルアミノ、エトキシカルボニルカルバモイルアミノ) ;

C₄₋₁₃ シクロアルキルアルキル-カルバモイルアミノ (例、シクロヘキシル

メチルカルバモイルアミノ) ;

[オキシ、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシ、C₁₋₆アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい] 複素環 (例、チエニル、フリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、インドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルボリニル) - C₁₋₁₀アルキル-カルバモイルアミノ (例、メチルカルバモイルアミノ、エチルカルバモイルアミノ) ;

[C₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい] 芳香族複素環カルバモイルアミノ (例、イソキサゾリルカルバモイルアミノ、ベンゾチアゾリルカルバモイルアミノ) ;

[C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい] 非芳香族複素環カルバモイルアミノ (例、ピロリジニルカルバモイルアミノ) ;

C₇₋₁₄アラルキルオキシ-カルバモイルアミノ (例、ベンジルオキシカルバモイルアミノ) ; などが挙げられる。

「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えばそれぞれ置換されていてもよい「炭素数1~10のアルキル基」、「炭素数2~10のアルケニル基」、「炭素数3~10のシクロアルキル基」、「炭素数3~10のシクロアルケニル基」、「炭素数6~14のアリール基」、「炭素数7~14のアラルキル」、「炭素数1~15のアシル基」または「ヘテロアリール基」で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

ここで、「炭素数1~10のアルキル基」、「炭素数2~10のアルケニル基」、「炭素数3~10のシクロアルキル基」、「炭素数3~10のシクロアルケニル基」、「炭素数6~14のアリール基」および「炭素数7~14のアラルキル」としては、R'で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

「炭素数1~15のアシル基」としては、前記「置換されていてもよいアミノ基」における置換基として例示したものが挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、例えばR'で示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基として例示した芳香族複素環基が挙げられる。なかでも、ピリジル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリミジニルなどが好ましい。

- 5 これら「炭素数1～10のアルキル基」、「炭素数2～10のアルケニル基」、「炭素数3～10のシクロアルキル基」、「炭素数3～10のシクロアルケニル基」、「炭素数6～14のアリール基」、「炭素数7～14のアラルキル」、「炭素数1～15のアシル基」および「ヘテロアリール基」は、置換可能な位置に1～2個の置換基を有していてもよく、このような置換基
- 10 としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、
- 15 C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）等が挙げられる。

置換されたヒドロキシ基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、ヘテロアリールオキシ基等が挙げられる。

- 20 アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシなどが挙げられる。

- 25 アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシなどが挙げられる。

シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘ

キシロキシなどが挙げられる。

シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニルオキシ基、例えば2-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシなどが挙げられる。

- 5 アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数7～14のアラルキルオキシ基、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメチルオキシ等が挙げられる。

- 10 アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルオキシ基、例えばC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ）等が挙げられる。

- 15 ヘテロアリールオキシ基の好適な例としては、5ないし7員の単環式ヘテロアリールオキシ基、例えば2-ピリジルオキシ、3-ピリジルオキシ、2-イミダゾリルオキシ、2-ピリミジニルオキシ、1, 2, 4-トリアゾール-5-イルオキシ等が挙げられる。

- 20 上記したアルコキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基およびヘテロアリールオキシ基は、置換可能な位置に1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）等が挙げられる。
- 25

置換されていてもよいチオール基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよい「炭素数1～10のアルキル基」、「炭素数2～10のアルケニル

基」、「炭素数 3～10 のシクロアルキル基」、「炭素数 3～10 のシクロアルケニル基」、「炭素数 6～14 のアリール基」、「炭素数 7～14 のアララルキル」、「炭素数 1～15 のアシル基」または「ヘテロアリール基」などで置換されていてもよいチオール基が挙げられる。

- 5 ここで、「炭素数 1～10 のアルキル基」、「炭素数 2～10 のアルケニル基」、「炭素数 3～10 のシクロアルキル基」、「炭素数 3～10 のシクロアルケニル基」、「炭素数 6～14 のアリール基」、「炭素数 7～14 のアララルキル」、「炭素数 1～15 のアシル基」および「ヘテロアリール基」としては、前記「置換されていてもよいヒドロキシ基」において例示したものがそれぞれ挙げられる。これらは、置換可能な位置に 1～2 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、1～3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル）、1～3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、C₁₋₆ アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、オキソ、ピリジル等が挙げられる。
- 10
15

置換されたチオール基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルキルチオ、アルケニルチオ、シクロアルキルチオ、シクロアルケニルチオ、アリールチオ、アララルキルチオ、アシルチオ、ヘテロアリールチオなどが挙げられる。

20

アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 1～10 のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec. -ブチルチオ、t. -ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。

25

アルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数 2～10 のアルケニルチオ基、例えばアリル (allyl) チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオなどが挙げられる。

シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 3～10 のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。

シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数 3～10 のシクロアルケニルチオ基、例えば 2-シクロペンテニルチオ、2-シクロヘキセニルチオなどが挙げられる。

アリールチオ基の好適な例としては、炭素数 6～14 のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。

アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 7～14 のアラルキルチオ基、例えばベンジルチオ、フェネチルチオ、ナフチルメチルチオ等が挙げられる。

アシルチオ基の好適な例としては、炭素数 2～13 のアシルチオ基、例えば C_{1-6} アルキル-カルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ)等が挙げられる。

ヘテロアリールチオ基の好適な例としては、5 ないし 7 員の単環式ヘテロアリールチオ基、例えば 2-ピリジルチオ、3-ピリジルチオ、2-イミダゾリルチオ、2-ピリミジニルチオ、1, 2, 4-トリアゾール-5-イルチオ、1, 2, 4-トリアゾール-3-イルチオ等が挙げられる。

上記したアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基およびヘテロアリールチオ基は、置換可能な位置に 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、1～3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、トリフルオロメチル)、1～3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ)、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル)、オキソ、ピリジル等が挙げられる。

「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、例えば式：
 $-\text{COR}^3$, $-\text{CO}-\text{OR}^3$, $-\text{SO}_2\text{R}^3$, $-\text{SOR}^3$, $-\text{PO}_3\text{R}^3\text{R}^4$, $-\text{CO}-\text{NR}^{3a}\text{R}^{4a}$, $-\text{CS}-\text{NR}^{3a}\text{R}^{4a}$ [式中、 R^3 および R^4 は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基または複素環基を示す。また、 R^3 および R^4 は、隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに複素環を形成していてもよい。 R^{3a} および R^{4a} は、同一または異なって、水素原子、炭化水素基または複素環基を示すか、 R^{4a} および R^{5a} は、隣接する窒素原子とともに含窒素複素環を形成していてもよい]で表される基などが挙げられる。

R^3 , R^4 , R^{3a} または R^{4a} で示される「炭化水素基」としては、 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

該炭化水素基は、好ましくは、炭素数1~10のアルキル基（好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、イソペンチル、ヘキシル）；炭素数2~10のアルケニル基（好ましくは1-プロペニル）；炭素数2~10のアルキニル基（好ましくは2-プロピニル）；ベンゼン環と縮合していてもよい炭素数3~10のシクロアルキル基（好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロナフチル）；炭素数3~10のシクロアルケニル基（好ましくは2-シクロヘキセニル）；炭素数3~10のシクロアルカン（好ましくはシクロペンタン）と縮合していてもよい炭素数6~14のアリール基（好ましくはフェニル、ジヒドロインデニル、ビフェニル）；炭素数7~14のアラルキル基（好ましくはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ナフチルメチル、ベンズヒドリル、ジフェニルエチル）；炭素数8~13のアリールアルケニル基（好ましくはスチリル）；炭素数8~13のアリールアルキニル基（好ましくはフェニルエチニル）；炭素数4~13のシクロアルキルアルキル基（好ましくはシクロヘキシルメチル）；炭素数4~13のシクロアルケニルアルキル基（好ましくはシクロヘキセニルメチル、シクロヘキセニルエチル）などである。

R³、R⁴、R^{3a}またはR^{4a}で示される「複素環基」としては、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示した芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

該複素環基は、好ましくは、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、
5 イソキサゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ベンズオキサゾリル、
ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピロ
リジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、フリル、チエニル、ピリミジニル、
ベンゾフリル、1H-インダゾリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ヘキ
10 サメチレンイミニル、テトラヒドロイソキノリル、オキサゾリジニル、チア
ゾリジニルなどである。

R³およびR⁴が隣接するオキソ置換リン原子および2個の酸素原子とともに
形成する複素環としては、例えば環構成原子として炭素原子以外にオキソ
置換リン原子および2個の酸素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子およ
び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい4な
15 いし7員の複素環などが挙げられる。このような複素環の具体例としては、
2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン；2-オキシド-1,3,2-
ジオキサホスフォランなどが挙げられる。

R^{3a}およびR^{4a}が隣接する窒素原子とともに形成する「含窒素複素環」と
しては、例えば環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子
20 を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子
を1ないし2個含有していてもよい5ないし7員の含窒素複素環が挙げられ
る。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピ
ラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが
挙げられる。

25 「アシル基」の好適な例としては、ホルミル；カルボキシル；カルバモイル
；チオカルバモイル；C₁₋₁₀アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロ
ピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、
ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル）；C₂₋₁₀アルケニル-カルボ
ニル（例、クロトニル）；C₃₋₁₀シクロアルキル-カルボニル（例、シクロ

- ブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル) ; C_{3-10} シクロアルケニル-カルボニル (例、2-シクロヘキセンカルボニル) ; C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル) ; C_{7-14} アラルキル-カルボニル
- 5 (例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、フェニルプロピルカルボニル、フェニルブチルカルボニル) ; C_{8-13} アリールアルケニル-カルボニル (例、スチリルカルボニル) ; C_{8-13} アリールアルキニル-カルボニル (例、フェニルエチニルカルボニル) ; 芳香族複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピリミジ
- 10 ニルカルボニル、ベンゾフラニルカルボニル、1H-インダゾリルカルボニル、キノリルカルボニル) ; 非芳香族複素環カルボニル (例、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジノカルボニル、チアゾリジニルカルボニル、ヘキサメチ
- 15 アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) ; C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル (例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル) ; C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル) ; モノ-またはジ- C_{1-6}
- 20 -アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル) ; モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-チオカルバモイル (例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモ
- 25 イル) ; C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル) ; C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル (例、シクロプロピルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル) ; C_{7-14} アラルキル-カルバモイル (例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ジフェニルエチルカルバモイル) ; C_{4-13} シクロアルキルアルキル-カルバ

- モイル（例、シクロヘキシルメチルカルバモイル）；芳香族複素環カルバモイル（例、イソキサゾリルカルバモイル、ベンゾチアゾリルカルバモイル）；非芳香族複素環カルバモイル（例、ピロリジニルカルバモイル）； C_{1-10} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）；
- 5 C_{1-10} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）； C_{6-14} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル）；環を形成していてもよい（モノーもしくはジ- C_{1-10} アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）；モノーまたはジ-（1
- 10 ないし3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル）-スルファモイル（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル）などが挙げられる。
- 該アシル基は、置換可能な位置に1～3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、
- 15 エチル）；1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；ニトロ；ヒドロキシ； C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）でモノーまたはジ-置換されていてもよいアミノ；
- 20 シアノ；
- モノーもしくはジ- C_{1-10} アルキルホスホノ- C_{1-6} アルキル基（例、ジメチルホスホノメチル、ジエチルホスホノメチル、ジメチルホスホノエチル）；ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）および C_{1-6}
- 25 アルキル-カルボニル（例、アセチル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール（例、フェニル）；
- C_{7-13} アラルキル（例、ベンジル）；
- 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ（例、メチルチオ）；

- 1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ（例、フェノキシ）；
- 1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ（例、フェニルチオ）；
- 5 C_{7-13} アラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ）；
 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）で置換されていてもよい複素環チオ（例、ピリミジニルチオ）；
 C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）；
- 10 C_{1-6} アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）；
 C_{6-14} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル）；
カルバモイル；
 C_{1-6} アルキルカルボニル（例、アセチル）で置換されていてもよいスルファモイル；
- 15 複素環カルボニル（例、ジヒドロインドリルカルボニル）；
 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド（例、tert-ブトキシカルボキサミド）；
 C_{7-13} アラルキルオキシカルボキサミド（例、ベンジルオキシカルボキサミド）；
- 20 オキソ、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）および C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい複素環基（例、チエニル、フリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、インドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、
- 25 ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル）；等が挙げられる。
- 「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、ホルミル；カルボキシル；カルバモイル；チオカルバモイル； C_{1-10} アルキルカルボニル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル）； C_2

- C_{1-10} アルケニル-カルボニル (例、クロトニル) ; C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル (例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル) ; C_{3-10} シクロアルケニル-カルボニル (例、2-シクロヘキセンカルボニル) ; C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル) ; C_{7-14} アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル、フェニルプロピルカルボニル、フェニルブチルカルボニル) ; C_{8-18} アリールアルケニル-カルボニル (例、スチリルカルボニル) ; C_{8-18} アリールアルキニル-カルボニル (例、フェニルエチニルカルボニル) ; 芳香族複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、ピリミジニルカルボニル、ベンゾフラニルカルボニル、1H-インダゾリルカルボニル、キノリルカルボニル) ; 非芳香族複素環カルボニル (例、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、ピペラジノカルボニル、チアゾリジニルカルボニル、ヘキサメチレンイミニルカルボニル、テトラヒドロイソキノリルカルボニル) ; C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) ; C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル (例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル) ; C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル) ; モノ-またはジ- (ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル)-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、ブチルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル) ; モノ-またはジ- (1 ないし 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル)-チオカルバモイル (例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル) ; C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル) ;

- C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイル（例、シクロプロピルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル）； C_{7-14} アラルキル-カルバモイル（例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ジフェニルエチルカルバモイル）； C_{4-13} シクロアルキルアルキル-カルバモイル（例、シクロヘキシルメチルカルバモイル）；芳香族複素環カルバモイル（例、イソキサゾリルカルバモイル、ベンゾチアゾリルカルバモイル）；非芳香族複素環カルバモイル（例、ピロリジニルカルバモイル）； C_{1-10} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）； C_{1-10} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）；
 10 C_{6-14} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル）；環を形成していてもよい（モノーもしくはジ- C_{1-10} アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）；モノーまたはジ-（1ないし3個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル）-スルファモ
 15 イル（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル）などが挙げられる。

また、「置換されていてもよいアシル基」としては、 C_{1-6} アルコキシ-カルバモイル（例、メトキシカルバモイル）、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルカルバモイル（例、メトキシカルボニルカルバモイル、エトキシカルボニルカルバモイル）、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルバモイル（例、ベンジルオキシカルバモイル）なども挙げられる。

R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、好ましくは炭素数1～10のアルキル基、炭素数6～14のアリール基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数7～14のアラルキル基、炭素
 25 数8～13のアリールアルケニル基、炭素数4～13のシクロアルキルアルキル基などである。該炭化水素基は、さらに好ましくは炭素数6～14のアリール基であり、なかでもフェニル、ナフチルなどが好ましい。

R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基は、好ましくは1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置

換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）等である。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

- 5 R¹で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、前記R³で示される「複素環基」として例示したものが挙げられる。

該複素環基は、好ましくはベンゼン環と縮合していてもよいアゾリル基（例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、
10 トリアゾリル、テトラゾリル）などである。

なかでも、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリル、1H-インダゾリルなどが好ましく、とりわけ、イミダゾリル、ベンズイミダゾリルなどが好ましい。

- R¹で示される複素環基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい脂環式炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアシル基、C₁₋₃アルキレンジオキシ、オキソなどが挙げられる。
15 20

- ここで、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」および「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における「脂肪族炭化水素基」、「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」としては、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。
25

また、「置換されていてもよい芳香族複素環基」および「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」としては、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」にお

ける置換基として例示したものが挙げられる。

- さらに、「ハロゲン原子」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」および「置換されていてもよいアシル基」
5 および「C₁₋₃アルキレンジオキシ」としては、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。

前記した「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」において、置換基としては、例えば

- 1) ヒドロキシ；
- 10 2) シアノ；
- 3) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；
- 4) アミジノ；
- 5) カルボキシル；
- 6) スルホ；
- 15 7) アジド；
- 8) ニトロ；
- 9) ニトロソ；
- 10) C₃₋₁₀シクロアルキル；
- 11) C₆₋₁₄アリール（例、フェニル、ナフチル）；
- 20 12) 5ないし6員芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル）；
- 13) 5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニル）；
- 14) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ；
- 25 15) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニルオキシ；
- 16) C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ；
- 17) C₆₋₁₄アリールオキシ（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；

- 18) C_{7-13} アラルキルオキシ ;
- 19) チオール ;
- 20) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ ;
- 5 21) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルチオ ;
- 22) C_{3-10} シクロアルキルチオ ;
- 23) C_{6-14} アリールチオ (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) ;
- 24) C_{7-13} アラルキルチオ ;
- 10 25) C_{1-6} アルキル-カルボニル ;
- 26) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) ;
- 27) 環を形成していてもよい (モノ-もしくはジ- C_{1-10} アルキル) ホスホ
- 15 ノ基 (例、ジメチルホスホノ ; ジエチルホスホノ ; ジイソプロピルホスホノ ; ジブチルホスホノ ; 2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナニル) ;
- 28) 1 ないし 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルでモノ-またはジ-置換されていてもよいカルバモイル (例、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカル
- 20 バモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル) ;
- 29) 1 ないし 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルでモノ-またはジ-置換されていてもよいスルファモイル (例、スルファモイル、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル) ;
- 30) チオカルバモイル ;
- 25 31) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルから選ばれる置換基でモノ-またはジ-置換されていてもよいアミノ ; などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ~ 3 個である。

前記した「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていて

もよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族複素環基」および「置換されていてもよい非芳香族複素環基」において、置換基としては、例えば

- 1) ヒドロキシ；
- 5 2) シアノ；
- 3) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；
- 4) アミジノ；
- 5) カルボキシル；
- 6) スルホ；
- 10 7) アジド；
- 8) ニトロ；
- 9) ニトロソ；
- 10) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル；
- 15 11) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニル；
- 12) C₇₋₁₃アラルキル；
- 13) C₃₋₁₀シクロアルキル；
- 14) C₆₋₁₄アリール（例、フェニル、ナフチル）；
- 20 15) 5ないし6員芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル）；
- 16) 5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニル）；
- 17) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ；
- 25 18) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₂₋₆アルケニルオキシ；
- 19) C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ；
- 20) C₆₋₁₄アリールオキシ（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ）；

- 21) C_{7-13} アラルキルオキシ ;
- 22) チオール ;
- 23) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ ;
- 5 24) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルケニルチオ ;
- 25) C_{3-10} シクロアルキルチオ ;
- 26) C_{6-14} アリールチオ (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) ;
- 27) C_{7-13} アラルキルチオ ;
- 10 28) C_{1-6} アルキル-カルボニル ;
- 29) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) ;
- 30) 環を形成していてもよい (モノ-もしくはジ- C_{1-10} アルキル) ホスホ
- 15 ノ基 (例、ジメチルホスホノ ; ジエチルホスホノ ; ジイソプロピルホスホノ ; ジブチルホスホノ ; 2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナニル) ;
- 31) 1 ないし 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルでモノ-またはジ-置換されていてもよいカルバモイル (例、カルバモイル、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカル
- 20 バモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル) ;
- 32) 1 ないし 3 個のハロゲンで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルでモノ-またはジ-置換されていてもよいスルファモイル (例、スルファモイル、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル) ;
- 33) チオカルバモイル ;
- 25 34) C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルから選ばれる置換基でモノ-またはジ-置換されていてもよいアミノ ; などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ~ 3 個である。

R' で示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基は、好ま

しくは1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、C₆₋₁₄アリール（例、フェニル）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）、C₁₋₁₀アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル（例、ヒドロキシメチル）等である。置換基の数は、例えば1ないし3個である。

10

R¹で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」および「置換されていてもよいアミノ基」としては、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。

15

R¹は、好ましくは「置換されていてもよい複素環基」である。該複素環基は、好ましくは、ベンゼン環と縮合していてもよいアゾリル基（例、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル）などである。なかでも、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリル、1H-インダゾリルなどが好ましく、とりわけ、イミダゾリル、ベンズイミダゾリルなどが好ましい。

R¹は、さらに好ましくは1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、C₆₋₁₄アリール（例、フェニル）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）、C₁₋₁₀アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、

25

- エチルスルホニル)、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル(例、ヒドロキシメチル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい「ベンゼン環と縮合していてもよいアゾリル基(例、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル)」などである。なかでも、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル)でそれぞれ置換されていてもよいイミダゾリルまたはベンズイミダゾリルが好ましい。R¹は、特に好ましくはベンズイミダゾリルである。

10

Aは、「置換されていてもよい環状アミノ基」または「-NR²-W-D(R²は水素原子またはアルキル基を、Wは結合手または2価の非環状炭化水素基を、Dは置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す)」を示す。

- 15 該「置換されていてもよい環状アミノ基」における「環状アミノ基」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし2個含有していてもよい5ないし8員の含窒素複素環基が挙げられる。該含窒素複素環基の好適な例としては、1-ピロリジニル、1-イミダゾリジニル、1-ピラゾリジニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、20 4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、1-アゼパニル、1-アゾカニル、3-チアゾリジニル、3-オキサゾリジニルなどが挙げられる。なかでも1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニルなどが好ましい。

- 25 「環状アミノ基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば

- 1) オキソ;
- 2) ヒドロキシ;
- 3) シアノ;

- 4) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;
- 5) C_{1-6} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ) ;
- 6) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ; ヒドロキシ ; シアノ ;
 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ) ; C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換
- 5 されていてよいアミノ (例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ) ;
 C_{1-6} アルキルで置換されていてよい5ないし6員芳香族複素環基 (例、テトラゾリル) ; C_{1-6} アルキルで置換されていてよい5ないし6員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル) ; カルボキサミド ; ハロゲン化されていてよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (例、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ) ; モノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド (例、tert-ブトキシカルボキサミド) から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) ;
- 10 7) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) 、ハロゲン化されていてよい C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよい C_{6-14} アリール (例、フェニル) ;
- 8) C_{1-6} アルキレンジオキシで置換されていてよい C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル、ベンズヒドリル) ;
- 20 9) C_{1-6} アルキル基で置換されていてよい5ないし6員含窒素複素環基 (例、ピリジル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル) ;
- 10) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジ-置換されていてよいアミノ (例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ) ;
- 11) C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル) ;
- 25 12) C_{1-6} アルキル-スルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル) ;
- 13) C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル (例、シクロヘキシルカルボニル) ;
- 14) C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル) ;
- 15) C_{7-13} アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル) ;

- 16) C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル-カルボニル (例、スチリルカルボニル) ;
- 17) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) ;
- 18) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環-カルボニル (例、フロイル、ピロリルカルボニル、テノイル、ピリジルカルボニル) ;
- 19) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員非芳香族複素環-カルボニル (例、テトラヒドロフロイル) ;
- 20) カルボキサミド ;
- 21) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) および C_{1-6} アルキルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (例、アセチルアミノ、ヘキサノイルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、ペンタフルオロプロピオニルアミノ) ;
- 22) C_{3-10} シクロアルキル-カルボキサミド (例、シクロヘキシルカルボキサミド) ;
- 23) C_{1-6} アルキレンジオキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド (例、フェニルカルボキサミド) ;
- 24) C_{7-13} アラルキル-カルボキサミド (例、ベンジルカルボキサミド、フェネチルカルボキサミド) ;
- 25) C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル-カルボキサミド (例、スチリルカルボキサミド) ;
- 26) C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド (例、tert-ブトキシカルボキサミド) ;
- 27) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環-カルボキサミド (例、フリルカルボキサミド、ピロリルカルボキサミド、チエニルカルボキサミド、ピリジルカルボキサミド) ;
- 28) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員非芳香族複素環-カルボキサミド (例、テトラヒドロフリルカルボキサミド) ; などが挙げられる。

Aで示される「置換されていてもよい環状アミノ基」は、好ましくは、

- 1) オキソ；
- 2) ヒドロキシ；
- 5 3) シアノ；
- 4) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；
- 5) C_{1-6} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）；
- 6) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；ヒドロキシ；シアノ；
 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）； C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換
- 10 されていてもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ）；
 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基（例、テ
トラゾリル）； C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族
複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリ
ジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソ
- 15 オキサゾリジニル）；カルボキサミド；ハロゲン化されていてもよいモノー
またはジー C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（例、アセチルアミノ、トリフル
オロアセチルアミノ）；モノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド
（例、tert-ブトキシカルボキサミド）から選ばれる1ないし3個の置換基で
置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル）；
- 20 7) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ハロゲン化されてい
てもよい C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の
置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール（例、フェニル）；
- 8) C_{1-6} アルキレンジオキシで置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル基（例、
ベンジル、ベンズヒドリル）；
- 25 9) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし6員含窒素複素環基（例、
ピリジル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル）；
- 10) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジ-置換されていてもよいアミノ（例、ア
ミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ）；
- 11) C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル）；

- 12) C_{1-6} アルキルースルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル) ;
- 13) C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル (例、シクロヘキシルカルボニル) ;
- 14) C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル) ;
- 15) C_{7-13} アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル) ;
- 5 16) C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル-カルボニル (例、スチリルカルボニル) ;
- 17) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) ;
- 10 18) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環-カルボニル (例、フロイル、ピロリルカルボニル、テノイル、ピリジルカルボニル) ;
- 19) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員非芳香族複素環-カルボニル (例、テトラヒドロフロイル) ;
- 15 20) カルボキサミド ;
- 21) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) および C_{1-6} アルキルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (例、アセチルアミノ、ヘキサノイルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、ペンタフルオロプロピオニルアミノ) ;
- 20 22) C_{3-10} シクロアルキル-カルボキサミド (例、シクロヘキシルカルボキサミド) ;
- 23) C_{1-6} アルキレンジオキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド (例、フェニルカルボキサミド) ;
- 25 24) C_{7-13} アラルキル-カルボキサミド (例、ベンジルカルボキサミド、フェネチルカルボキサミド) ;
- 25) C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル-カルボキサミド (例、スチリルカルボキサミド) ;
- 26) C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド (例、tert-ブトキシカルボキサミド) ;

27) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環-カルボキサミド(例、フリルカルボキサミド、ピロリルカルボキサミド、チエニルカルボキサミド、ピリジルカルボキサミド)；

28) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環-カルボキサミド(例、テトラヒドロフリルカルボキサミド)；から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-モルホリニルまたは4-チオモルホリニルである。

10 R^2 で示されるアルキル基としては、例えば C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)が挙げられる。なかでも、メチルが好ましい。 R^2 は好ましくは水素原子である。

Wで示される「2価の非環状炭化水素基」は、非環状の2価炭化水素基であれば、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、また飽和または不飽和のいずれであってよい。

「2価の非環状炭化水素基」としては、例えば「2価の脂肪族炭化水素基」が挙げられ、なかでも炭素数1ないし8の2価の脂肪族炭化水素基が好ましい。

「2価の非環状炭化水素基」の好適な例としては、

20 (1) C_{1-8} アルキレン(例、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_7-$ 、 $-(CH_2)_8-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ など)；

(2) C_{2-8} アルケニレン(例、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など)などが挙げられる。

「2価の非環状炭化水素基」は、好ましくは炭素数1ないし4の2価の脂肪族炭化水素基であり、さらに好ましくは C_{1-4} アルキレンである。なかでも、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ などが好ましく、とりわけ、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ などが好ましい。

Wは、好ましくは結合手または炭素数1ないし4の2価の脂肪族炭化水素基であり、さらに好ましくは結合手またはC₁₋₄アルキレンである。なかでも、結合手、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-などが好ましく、とりわけ、結合手、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-などが好ましい。

- 5 Dで示される「置換されていてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、「脂環式炭化水素基」および「芳香族炭化水素基」としては、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが挙げられる。

「芳香族複素環基」および「非芳香族複素環基」としては、R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。

環状基は、好ましくは炭素数6～14のアリール基（好ましくはフェニル、
15 ピフェニル）、炭素数3～10のシクロアルキル基（好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル）、炭素数3～10のシクロアルケニル基（好ましくはシクロヘキセニル）、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし6員芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、
20 リジル、ピラジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル）、ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし6員非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チアゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ジオキサラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、
25 チオモルホリノ、ジヒドロベンゾフラニル）などである。環状基は、さらに好ましくは炭素数6～14のアリール基であり、なかでもフェニルが好ましい。

Dで示される「環状基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば

- (1) オキソ；
- (2) ヒドロキシ；
- (3) シアノ；
- (4) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；
- 5 (5) C_{1-6} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）；
- (6) カルボキシル；
- (7) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；ヒドロキシ；シアノ； C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）； C_{1-6} アルキルでモノーまたはジ置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ）；
- 10 C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基（例、テトラゾリル）； C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル）；カルボキシル基； C_{1-6} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）；環を形成していてもよい（モノーもしくはジ- C_{1-10} アルキル）ホスホノ基（例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）；カルバモイル；ハロゲン原子、ヒ
- 20 ドロキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、メトキシカルボニルエチルカルバモイル、2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニルエチルカルバモイル、2-ヒドロキシ-1-メトキシカルボニルプロピルカルバモイル）；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{6-14} アリールカルバモイル（例、フェニルカルバモイル、メトキシフェニルカルバモイル、
- 25

- トリフルオロメチルフェニルカルバモイル) ; C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジー C_{7-13} アラルキルカルバモイル (例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、ジメチルアミノベンジルカルバモイル、メトキシカルボニルフェネチルカルバモイル、トリフルオロメチルベンジルカルバモイル) ; スルファモイル ; ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジー C_{1-6} アルキルスルファモイル (例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル) ; から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル) ;
- (8) C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル) ;
- (9) C_{6-14} アリール (例、フェニル) ;
- (10) C_{7-13} アラルキル (例、ベンジル) ;
- (11) 5 ないし 6 員芳香族複素環基 (例、チアジアゾリル) ;
- (12) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) ;
- (13) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (例、メチルチオ) ;
- (14) C_{6-14} アリールオキシ (例、フェノキシ) ;
- (15) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ (例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ) ;
- (16) C_{1-10} アルキルでモノーもしくはジー置換されていてもよいホスホノ C_{1-6} アルキルアミノ (例、ホスホノメチルアミノ、ジエチルホスホノメチルアミノ) ;
- (17) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) および C_{1-6} アルキルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジー C_{1-6} アルキルカルボキサミド (例、アセチルアミノ、ヘキサノイルア

ミノ、トリフルオロアセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、ペンタフルオロプロピオニルアミノ)；

(18) 環を形成していてもよい(モノ-もしくはジ-C₁₋₁₀ アルキル) ホスホノ基(例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)；

(19) C₁₋₆ アルキル-カルボニル(例、アセチル)；

(20) C₁₋₆ アルキル-スルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル)；

(21) C₃₋₁₀ シクロアルキル-カルボニル(例、シクロヘキシルカルボニル)；

(22) C₆₋₁₄ アリール-カルボニル(例、ベンゾイル)；

(23) C₇₋₁₈ アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル)；

(24) C₆₋₁₄ アリール-C₂₋₆ アルケニル-カルボニル(例、スチリルカルボニル)；

(25) C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)；

(26) C₁₋₆ アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環-カルボニル(例、フロイル、ピロリルカルボニル、ピリジルカルボニル)；

(27) C₁₋₆ アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環-カルボニル(例、テトラヒドロフロイル)；

(28) C₁₋₆ アルキルでモノ-またはジ-置換されていてもよいカルバモイル(例、カルバモイル、ジメチルカルバモイル)；

(29) C₁₋₆ アルキルでモノ-またはジ-置換されていてもよいスルファモイル(例、スルファモイル、ジメチルスルファモイル)；などが挙げられる。

25

Dで示される「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよいアシル基」としては、R'で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。

Dで示される「置換されていてもよいアミノ基」の好適な例としては、

- 1) ヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリール、ニトロで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基 (例、ピリジル) から選ばれる置換基でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ (例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、フェニルアミノ、N-フェニル-N-メチルアミノ) ;
- 5 2) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) および C_{1-6} アルキルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (例、アセチルアミノ、ヘキサノイルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、ペン
- 10 タフルオロプロピオニルアミノ) ;
- 3) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド (例、tert-ブトキシカルボキサミド、N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ) ;
- 4) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド (例、
- 15 フェニルカルボキサミド) ;
- 5) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル-カルボキサミド (例、ベンジルカルボキサミド、フェネチルカルボキサミド) ;
- 6) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環-カルボキサミド (例、フリルカルボキサミド、ピロリルカルボキサミド、チエニル
- 20 カルボキサミド、ピリジルカルボキサミド) ;
- 7) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員非芳香族複素環-カルボキサミド (例、テトラヒドロフリルカルボキサミド) ; などが挙げられる。
- Dで示される「置換されていてもよいアシル基」の好適な例としては、
- (1) カルボキシル ;
- 25 (2) C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル) ;
- (3) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル) ;
- (4) C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル) ;
- (5) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいカルバモイル

(例、カルバモイル、ジメチルカルバモイル)；

(6) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいスルファモイル (例、スルファモイル、ジメチルスルファモイル)；

5 (7) モノーまたはジー C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル)；

(8) モノーまたはジー C_{7-13} アラルキル-カルバモイル (例、ベンジルカルバモイル)；

(9) 環を形成していてもよい (モノーもしくはジ- C_{1-10} アルキル) ホスホ
ノ基 (例、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；
10 ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル)；
などが挙げられる。

Dは、好ましくは置換されていてもよい環状基であり、さらに好ましくは

(1) オキシ；

(2) ヒドロキシ；

15 (3) シアノ；

(4) ハロゲン原子；

(5) C_{1-6} アルキレンジオキシ；

(6) カルボキシル；

(7) ハロゲン原子；ヒドロキシ；シアノ； C_{1-6} アルコキシ； C_{1-6} アルキル
20 でモノーまたはジ-置換されていてもよいアミノ； C_{1-6} アルキルで置換され
ていてもよい5ないし6員芳香族複素環基 (例、テトラゾリル)； C_{1-6} アル
キルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環基 (例、テトラヒ
ドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピロリジニル、
ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル)；カ
25 ルボキシル基； C_{1-6} アルコキシ-カルボニル；環を形成していてもよい (モ
ノーもしくはジ- C_{1-10} アルキル) ホスホノ基；カルバモイル；ハロゲン原
子、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3
個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カル
バモイル；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキ

- シから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよいモノーまたは
 ジー C_{6-14} アリールーカルバモイル; C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換
 されていてもよいアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒド
 ロキシおよび C_{1-6} アルコキシカルボニルから選ばれる 1 ないし 3 個の置
 5 換基で置換されていてもよいモノーまたはジー C_{7-13} アラルキルーカルバモ
 イル; スルファモイル; ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジー C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルスルファモイル; から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されて
 いてもよい C_{1-6} アルキル基;
- (8) C_{3-10} シクロアルキル基;
- 10 (9) C_{6-14} アリール;
- (10) C_{7-13} アラルキル;
- (11) 5 ないし 6 員芳香族複素環基 (例、チアジアゾリル);
- (12) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基;
- (13) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ;
- 15 (14) C_{6-14} アリールオキシ;
- (15) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ;
- (16) C_{1-10} アルキルでモノーもしくはジー置換されていてもよいホスホ
 ー C_{1-6} アルキルアミノ;
- (17) ハロゲン原子および C_{1-6} アルキルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基
 20 で置換されていてもよいモノーまたはジー C_{1-6} アルキルーカルボキサミド;
- (18) 環を形成していてもよい (モノーもしくはジー C_{1-10} アルキル) ホス
 ホノ基;
- (19) C_{1-6} アルキルーカルボニル;
- (20) C_{1-6} アルキルースルホニル;
- 25 (21) C_{3-10} シクロアルキルーカルボニル;
- (22) C_{6-14} アリールーカルボニル;
- (23) C_{7-13} アラルキルーカルボニル;
- (24) C_{6-14} アリールー C_{2-6} アルケニルーカルボニル;
- (25) C_{1-6} アルコキシカルボニル;

(26) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環—カルボニル(例、フロイル、ピロリルカルボニル、ピリジルカルボニル) ;

(27) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員非芳香族複素環—カルボニル(例、テトラヒドロフロイル) ;

5 (28) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジ—置換されていてもよいカルバモイル ;

(29) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジ—置換されていてもよいスルファモイルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、

「炭素数 6 ~ 14 のアリール基 (好ましくはフェニル、ピフェニル)」、

10 「ベンゼン環と縮合していてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環基 (好ましくはフリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル)」または「ベンゼン環と縮合していてもよい 5 ないし 6 員非芳香族複素環基 (好ましくはピロリジニル、テト
15 ラヒドロフラニル、チアゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ジオキサラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ジヒドロベンゾフラニル)」である。

D は、特に好ましくは、環を形成していてもよい (モノーもしくはジ— C_{1-10} アルキル) ホスホノ基 (好ましくは、ジメチルホスホノ ; ジエチルホスホ
20 ノ ; ジイソプロピルホスホノ ; ジブチルホスホノ ; 2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくはメチル、エチル) で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 14 のアリール基 (好ましくはフェニル) である。

25 B で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、 R^1 として例示したものが挙げられる。

B は、好ましくは「置換されていてもよい炭化水素基」であり、さらに好ましくは炭素数 1 ~ 10 のアルキル基 (例、メチル、イソプロピル、t-ブチル)、置換されていてもよい炭素数 6 ~ 14 のアリール基である。とりわけ、

置換されていてもよい炭素数 6 ～ 14 のアリール基が好ましい。

- B の好適な具体例としては、1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）、1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、ホルミル、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ）、芳香族複素環基（例、ベンゾフリル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい炭素数 6 ～ 14 のアリール基（好ましくはフェニルまたは
- 10 はピフェニル、さらに好ましくはフェニル）が挙げられる。

なかでも、1 ～ 3 個のハロゲン原子（好ましくは塩素、臭素）で置換されていてもよい炭素数 6 ～ 14 のアリール基（好ましくはフェニル）が好ましい。

- 15 X は、酸素原子、硫黄原子または置換されていてもよい窒素原子を示す。

X で示される置換されていてもよい窒素原子としては、例えば、 $-NR^5$ （式中、 R^5 は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基を示す）などが挙げられる。

- 20 ここで、 R^5 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、 R^1 として例示したものが挙げられる。

R^5 で示される置換されていてもよいアシル基としては、 R^1 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基として例示したものが挙げられる。

- 25 R^5 は、好ましくは水素原子、置換されていてもよい炭化水素基など、さらに好ましくは水素原子、置換されていてもよいアルキル基などであり、とりわけ、水素原子、 C_{1-4} アルキル基などが好ましい。

X は、好ましくは酸素原子または硫黄原子であり、さらに好ましくは酸素原子である。

Yで示される「2価の非環状炭化水素基」としては、前記Wとして例示したものが挙げられる。

- Yは、好ましくは2価の非環状炭化水素基、さらに好ましくは炭素数1ないし4の2価の脂肪族炭化水素基であり、特に好ましくは C_{1-4} アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ ）である。なかでも、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ などが好ましく、とりわけ、 $-(CH_2)_2-$ などが好ましい。

- 10 一般式（I）で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物（A）～（F）などが挙げられる。

化合物（A）

- R¹が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン原子、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{6-14} アリール、 C_{1-3} アルキレンジオキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい「ベンゼン環と縮合していてもよいアゾリル基（例、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル）」；

- 20 Aが置換されていてもよい環状アミノ基；

Bが1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン原子、ニトロ、ホルミルおよび C_{1-3} アルキレンジオキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい炭素数6～14のアリール基（好ましくはフェニル）；

- 25 Xが酸素原子または硫黄原子；かつ

Yが炭素数1ないし4の2価の脂肪族炭化水素基（好ましくは C_{1-4} アルキレン）である化合物。

化合物（B）

R¹が1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、C₆₋₁₄アリール、C₁₋₃アルキレンジオキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい「ベンゼン環と縮合していてもよいアゾリル基（例、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル）」；

Aが-NR²-W-D（R²が水素原子またはC₁₋₆アルキル基、Wが結合手またはC₁₋₄アルキレン、Dが置換されていてもよい環状基）；

Bが1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、ハロゲン原子、ニトロ、ホルミルおよびC₁₋₃アルキレンジオキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい炭素数6～14のアリール基（好ましくはフェニル）；

Xが酸素原子または硫黄原子；かつ

Yが炭素数1ないし4の2価の脂肪族炭化水素基（好ましくはC₁₋₄アルキレン）である化合物。

化合物（C）

R¹が（1）1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、C₆₋₁₄アリール（例、フェニル）、C₁₋₃アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）、C₁₋₁₀アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、ヒドロキシ-C₁₋₆アルキル（例、ヒドロキシメチル）から選ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリルまたは1H-インダゾリル；または

- (2) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）から選
- 5 ばれる1ないし3個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、
炭素数1～10のアルキル基、炭素数6～14のアリール基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数7～14のアラルキル基、炭素数8～13のアリールアルケニル基、炭素数4～13のシクロアルキルアルキル基（好ましくは炭素数6～14のアリール基）；
- 10 [R'は好ましくは1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいイミダゾリルまたはベンズイミダゾリル；さらに好ましくはベンズイミダゾリル]；
- Aが
- 1) オキソ；
 - 15 2) ヒドロキシ；
 - 3) シアノ；
 - 4) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；
 - 5) C_{1-6} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）；
 - 6) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；ヒドロキシ；シアノ；
 - 20 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ）； C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ）； C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基（例、テトラゾリル）； C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリ
 - 25 ジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル）；カルボキサミド；ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（例、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ）；モノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド（例、tert-ブトキシカルボキサミド）から選ばれる1ないし3個の置換基で

- 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）；
- 7) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール（例、フェニル）；
- 5 8) C₁₋₆アルキレンジオキシで置換されていてもよいC₇₋₁₃アラルキル基（例、ベンジル、ベンズヒドリル）；
- 9) C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい5ないし6員含窒素複素環基（例、ピリジル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル）；
- 10 10) C₁₋₆アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ）；
- 11) C₁₋₆アルキル-カルボニル（例、アセチル）；
- 12) C₁₋₆アルキル-スルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）；
- 13) C₃₋₁₀シクロアルキル-カルボニル（例、シクロヘキシルカルボニル）；
- 14) C₆₋₁₄アリール-カルボニル（例、ベンゾイル）；
- 15 15) C₇₋₁₃アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル）；
- 16) C₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニル-カルボニル（例、スチリルカルボニル）；
- 17) C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）；
- 20 18) C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環-カルボニル（例、フロイル、ピロリルカルボニル、テノイル、ピリジルカルボニル）；
- 19) C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環-カルボニル（例、テトラヒドロフロイル）；
- 25 20) カルボキサミド；
- 21) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）およびC₁₋₆アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルボキサミド（例、アセチルアミノ、ヘキサノイルアミ

- ノ、トリフルオロアセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、ペンタフルオロプロピオニルアミノ) ;
- 22) C₃₋₁₀シクロアルキル-カルボキサミド(例、シクロヘキシルカルボキサミド) ;
- 5 23) C₁₋₆アルキレンジオキシで置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボキサミド(例、フェニルカルボキサミド) ;
- 24) C₇₋₁₃アラルキル-カルボキサミド(例、ベンジルカルボキサミド、フェネチルカルボキサミド) ;
- 25) C₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニル-カルボキサミド(例、スチリルカルボキサミド) ;
- 10 26) C₁₋₆アルコキシ-カルボキサミド(例、tert-ブトキシカルボキサミド) ;
- 27) C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環-カルボキサミド(例、フリルカルボキサミド、ピロリルカルボキサミド、チエニルカルボキサミド、ピリジルカルボキサミド) ;
- 15 28) C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環-カルボキサミド(例、テトラヒドロフリルカルボキサミド) ; から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、
- 1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-モルホリニルまたは4-チオモルホリニル ;
- 20 Bが(1) 1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、トリフルオロメチル)、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ニトロ、
- 25 ホルミル、C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ)、芳香族複素環基(例、ベンゾフリル)から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい炭素数6~14のアリール基(好ましくはフェニル)または(2)炭素数1~10のアルキル基(例、メチル、イソプロピル、t-ブチル) ;
- [Bは好ましくは1~3個のハロゲン原子(好ましくは塩素、臭素)で置換

されていてもよい炭素数 6～14 のアリール基（好ましくはフェニル）]；

X が酸素原子または硫黄原子；かつ

Y が炭素数 1 ないし 4 の 2 価の脂肪族炭化水素基（好ましくは C_{1-4} アルキレン）である化合物。

5

化合物 (D)

R¹ が (1) 1～3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル）、1～3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{6-14} アリール（例、フェニル）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）、 C_{1-10} アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル）、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル（例、ヒドロキシメチル）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、インドリルまたは 1H-インダゾリル；または

(2) 1～3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、炭素数 1～10 のアルキル基、炭素数 6～14 のアリール基、炭素数 3～10 のシクロアルキル基、炭素数 7～14 のアラルキル基、炭素数 8～13 のアリールアルケニル基、炭素数 4～13 のシクロアルキルアルキル基（好ましくは炭素数 6～14 のアリール基）；

[R¹ は好ましくは 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよいイミダゾリルまたはベンズイミダゾリル；さらに好ましくはベンズイミダゾリル]；

Aが $-NR^2-W-D$;

R^2 が水素原子または C_{1-6} アルキル基、Wが結合手または C_{1-4} アルキレン、
Dが

- (1) オキシ;
- 5 (2) ヒドロキシ;
- (3) シアノ;
- (4) ハロゲン原子;
- (5) C_{1-6} アルキレンジオキシ;
- (6) カルボキシル;
- 10 (7) ハロゲン原子; ヒドロキシ; シアノ; C_{1-6} アルコキシ; C_{1-6} アルキル
でモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ; C_{1-6} アルキルで置換され
ていてもよい5ないし6員芳香族複素環基 (例、テトラゾリル); C_{1-6} アル
キルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環基 (例、テトラヒ
15 ドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピロリジニル、
ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル); カ
ルボキシル基; C_{1-6} アルコキシ-カルボニル; 環を形成していてもよい (モ
ノーもしくはジ- C_{1-10} アルキル) ホスホノ基; カルバモイル; ハロゲン原
子、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3
20 個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カル
バモイル; ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキ
シから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたは
ジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル; C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換
されていてもよいアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒド
25 ロキシおよび C_{1-6} アルコキシ-カルボニルから選ばれる1ないし3個の置
換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{7-13} アラルキル-カルバモ
イル; スルファモイル; ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6}
 C_{1-6} アルキルスルファモイル; から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されて
いてもよい C_{1-6} アルキル基;
- (8) C_{8-10} シクロアルキル基;

- (9) C_{6-14} アリール；
- (10) C_{7-13} アラルキル；
- (11) 5 ないし 6 員芳香族複素環基（例、チアジアゾリル）；
- (12) 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；
- 5 (13) 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ；
- (14) C_{6-14} アリールオキシ；
- (15) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ；
- (16) C_{1-10} アルキルでモノーもしくはジー置換されていてもよいホスホノ
ー C_{1-6} アルキルアミノ；
- 10 (17) ハロゲン原子および C_{1-6} アルキルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基
で置換されていてもよいモノーまたはジー C_{1-6} アルキルーカルボキサミド；
- (18) 環を形成していてもよい（モノーもしくはジー C_{1-10} アルキル）ホス
ホノ基；
- (19) C_{1-6} アルキルーカルボニル；
- 15 (20) C_{1-6} アルキルースルホニル；
- (21) C_{3-10} シクロアルキルーカルボニル；
- (22) C_{6-14} アリールーカルボニル；
- (23) C_{7-13} アラルキルーカルボニル；
- (24) C_{6-14} アリールー C_{2-6} アルケニルーカルボニル；
- 20 (25) C_{1-6} アルコキシカルボニル；
- (26) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員芳香族複素環ーカ
ルボニル（例、フロイル、ピロリルカルボニル、ピリジルカルボニル）；
- (27) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい 5 ないし 6 員非芳香族複素環ー
カルボニル（例、テトラヒドロフロイル）；
- 25 (28) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいカルバモイ
ル；
- (29) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいスルファモイ
ルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基でそれぞれ置換されていてもよい、
「炭素数 6 ～ 14 のアリール基（好ましくはフェニル、ビフェニル）」、

「ベンゼン環と縮合していてもよい5ないし6員芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾリル）」または「ベンゼン環と縮合して
5 いてもよい5ないし6員非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、テトラヒドロフラニル、チアゾリニル、オキサゾリニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、ジオキサラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ジヒドロベンゾフラニル）」；

「Dは好ましくは、環を形成していてもよい（モノーもしくはジ- C_{1-10} アルキル）ホスホノ基（好ましくは、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（好ましくはメチル、エチル）で置換されていてもよい炭素数6～14のアリール基（好ましくはフェニル）」；

15 Bが(1) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ニトロ、
20 ホルミル、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ）、芳香族複素環基（例、ベンゾフリル）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい炭素数6～14のアリール基（好ましくはフェニル）または(2) 炭素数1～10のアルキル基（例、メチル、イソプロピル、t-ブチル）；

「Bは好ましくは1～3個のハロゲン原子（好ましくは塩素、臭素）で置換
25 されていてもよい炭素数6～14のアリール基（好ましくはフェニル）」；

Xが酸素原子または硫黄原子；かつ

Yが炭素数1ないし4の2価の脂肪族炭化水素基（好ましくは C_{1-4} アルキレン）である化合物。

化合物 (E)

R' がモノーまたはジ- C_{1-10} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ) ; [C₁₋₆ アルコキシ-カルボニルで置換されてい

5 もよい] モノーまたはジ- C_{2-10} アルケニルアミノ (例、ジアリルアミノ) ;
 モノーまたはジ- C_{3-10} シクロアルキルアミノ (例、シクロヘキシルアミノ) ;
 [C₁₋₆ アルキルで置換されていてもよい複素環チオ (例、ピリミジニルチオ)、
 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₆₋₁₄ アリールチオ、シア
 ノ、C₁₋₆ アルキルチオ、ハロゲン原子、複素環カルボニル (例、ジヒドロイ
 10 ンドリルカルボニル) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されてい
 もよい] モノーまたはジ- C_{1-10} アルキル-カルボキサミド (例、アセチル
 アミノ、プロピオニルアミノ) ; C₆₋₁₄ アリール-カルボキサミド (例、ベン
 ザイルアミノ) ; C₆₋₁₄ アリールアミノ (例、フェニルアミノ) ; N-C₁₋₁₀
 アルキル-N-C₆₋₁₄ アリールアミノ (例、N-メチル-N-フェニルアミ
 15 ノ) ; N-C₁₋₁₀ アルキル-N-C₇₋₁₃ アラルキルアミノ (例、N-メチル-
 N-ベンジルアミノ) ; モノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド
 (例、tert-ブトキシカルボキサミド) ; [C₁₋₆ アルコキシ、C₆₋₁₄ アリー
 ルオキシ、複素環基 (例、トリアゾリル、テトラゾリル) から選ばれる 1 ない
 し 3 個の置換基で置換されていてもよい] モノーまたはジ- C_{6-14} アリール-
 20 カルボキサミド (例、フェニルカルボキサミド) ; [C₁₋₆ アルコキシ、ハロ
 ゲン原子から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい] モノ
 -またはジ- C_{7-13} アラルキル-カルボキサミド (例、ベンジルカルボキサ
 ミド、フェネチルカルボキサミド、フェニルプロピルカルボキサミド、フェ
 ニルブチルカルボキサミド) ; [ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキルから選ばれる
 25 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい] 芳香族複素環-カルボキサ
 ミド (例、フリルカルボキサミド、ピロリルカルボキサミド、チエニルカルボ
 キキサミド、ピリジルカルボキサミド、ピリミジニルカルボキサミド、1H-イ
 ンダゾリルカルボキサミド、ベンゾフラニルカルボキサミド、キノリルカル
 ボキサミド) ; [オキソ、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル、C₁₋₆ アルコキシ-

- C_{6-14} アリール (例、メトキシフェニル)、 C_{1-6} アルキル-カルボニル- C_{6-14} アリール (例、アセチルフェニル)、カルバモイル、 C_{7-13} アラルキル (例、ベンジル)、複素環基 (例、ピペリジノ) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい] 5 ないし 7 員非芳香族複素環-カルボキサミド (例、
- 5 テトラヒドロフリルカルボキサミド、チオモルホリノカルボキサミド、ピペリジノカルボキサミド、ピペラジノカルボキサミド、ヘキサメチレンイミニルカルボキサミド、チアゾリジニルカルボキサミド) ;
- [C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい] C_{3-10} シクロアルキル-カルボキサミド (例、シクロペンチルカルボキサミド、シクロヘキシルカルボキサミド) ;
- [ハロゲン原子で置換されていてもよい] C_{8-13} アリールアルケニル-カルボキサミド (例、スチリルカルボキサミド) ;
- C_{8-13} アリールアルキニル-カルボキサミド (例、フェニルエチニルカルボキサミド) ;
- 15 芳香族複素環 (例、チエニル、フリル、インドリル) - C_{1-6} アルキル-カルボキサミド ;
- C_{6-14} アリールスルホニルアミノ (例、フェニルスルホニルアミノ) ;
- [ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド、シアノ、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい] モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルアミノ (例、メチルカルバモイルアミノ、tert-ブチルカルバモイルアミノ) ;
- 20 [ヒドロキシで置換されていてもよい] C_{3-10} シクロアルキル-カルバモイルアミノ (例、シクロプロピルカルバモイルアミノ、シクロペンチルカルバモイルアミノ、シクロヘキシルカルバモイルアミノ) ;
- 25 [1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキル-カルボニルで置換されていてもよいスルファモイル、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、モノ-もしくはジ- C_{1-10} アルキルホスホノ-

- C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{6-14} アリールスルホニル（例、フェニルスルホニル）、 C_{7-13} アラルキルオキシ（例、ベンジルオキシ）、 C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい] C_{6-14} アリールカルバモイルアミノ（例、フェニルカルバモイルアミノ）；
- 5 [モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい] C_{1-6} アルキル；ハロゲン原子；スルファモイル；ヒドロキシ； C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい] C_{7-14} アラルキルカルバモイルアミノ（例、ベンジルカルバモイルアミノ、フェネチルカルバモイルアミノ、ジフェニルエチルカルバモイルアミノ）；
- 10 C_{1-6} アルコキシカルボニルカルバモイルアミノ（例、メトキシカルボニルカルバモイルアミノ、エトキシカルボニルカルバモイルアミノ）；
- C_{4-13} シクロアルキルアルキルカルバモイルアミノ（例、シクロヘキシルメチルカルバモイルアミノ）；
- 15 [オキシ、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい]複素環（例、チエニル、フリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、インドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル）- C_{1-10} アルキルカルバモイルアミノ（例、メチルカルバモイルアミノ、エチルカルバモイルアミノ）；
- 20 [C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい]芳香族複素環カルバモイルアミノ（例、イソキサゾリルカルバモイルアミノ、ベンゾチアゾリルカルバモイルアミノ）；
- 25 [C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい]非芳香族複素環カルバモイルアミノ（例、ピロリジニルカルバモイルアミノ）；または
- C_{7-14} アラルキルオキシカルバモイルアミノ（例、ベンジルオキシカルバモイルアミノ）；
- Aが(1) $-NR^2-W-D$ ；

- R²が水素原子またはC₁₋₆アルキル基、Wが結合手またはC₁₋₄アルキレン、Dが環を形成していてもよい（モノーもしくはジ- C₁₋₁₀アルキル）ホスホノ基（好ましくは、ジメチルホスホノ；ジエチルホスホノ；ジイソプロピルホスホノ；ジブチルホスホノ；2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナニル）で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（好ましくはメチル、エチル）で置換されていてもよい炭素数6～14のアリール基（好ましくはフェニル）；または(2)
- 1) オキソ；
 - 2) ヒドロキシ；
 - 10 3) シアノ；
 - 4) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；
 - 5) C₁₋₆アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ）；
 - 6) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；ヒドロキシ；シアノ；C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ）；C₁₋₆アルキルでモノーまたはジ-置換されていてもよいアミノ（例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ）；
 - 15 C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環基（例、テトラゾリル）；C₁₋₆アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ジオキソチアゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル）；カルボキサミド；ハロゲン化されていてもよいモノーまたはジ- C₁₋₆アルキル-カルボキサミド（例、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ）；モノーまたはジ- C₁₋₆アルコキシ-カルボキサミド（例、tert-ブトキシカルボキサミド）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）；
 - 20 7) ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルおよびC₁₋₆アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール（例、フェニル）；
 - 8) C₁₋₆アルキレンジオキシで置換されていてもよいC₇₋₁₃アリール基（例、ベンジル、ベンズヒドリル）；

- 9) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい5ないし6員含窒素複素環基(例、ピリジル、ピペリジニル、ピリミジニル、ピロリジニル) ;
- 10) C_{1-6} アルキルでモノーまたはジー置換されていてもよいアミノ(例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ) ;
- 5 11) C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル) ;
- 12) C_{1-6} アルキル-スルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル) ;
- 13) C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル(例、シクロヘキシルカルボニル) ;
- 14) C_{6-14} アリール-カルボニル(例、ベンゾイル) ;
- 15) C_{7-18} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル) ;
- 10 16) C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル-カルボニル(例、スチリルカルボニル) ;
- 17) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル) ;
- 15 18) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環-カルボニル(例、フロイル、ピロリルカルボニル、テノイル、ピリジルカルボニル) ;
- 19) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環-カルボニル(例、テトラヒドロフロイル) ;
- 20 20) カルボキサミド ;
- 21) ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) および C_{1-6} アルキルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいモノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、アセチルアミノ、ヘキサノイルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、ペンタフルオロプロピオニルアミノ) ;
- 25 22) C_{3-10} シクロアルキル-カルボキサミド(例、シクロヘキシルカルボキサミド) ;
- 23) C_{1-6} アルキレンジオキシで置換されていてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド(例、フェニルカルボキサミド) ;

- 24) C_{7-13} アラルキル-カルボキサミド (例、ベンジルカルボキサミド、フェネチルカルボキサミド) ;
- 25) C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル-カルボキサミド (例、スチリルカルボキサミド) ;
- 5 26) C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド (例、tert-ブトキシカルボキサミド) ;
- 27) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員芳香族複素環-カルボキサミド (例、フリルカルボキサミド、ピロリルカルボキサミド、チエニルカルボキサミド、ピリジルカルボキサミド) ;
- 28) C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい5ないし6員非芳香族複素環-カルボキサミド (例、テトラヒドロフリルカルボキサミド) ; から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、
- 10 1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、4-モルホリニルまたは4-チオモルホリニル ;
- [Aは好ましくは前記 (1)] ;
- 15 Bが (1) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、トリフルオロメチル)、1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ)、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ニトロ、
- 20 ホルミル、 C_{1-3} アルキレンジオキシ (例、メチレンジオキシ)、芳香族複素環基 (例、ベンゾフリル) から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい炭素数6~14のアリール基 (好ましくはフェニル) または (2) 炭素数1~10のアルキル基 (例、メチル、イソプロピル、t-ブチル) ;
- [Bは好ましくは1~3個のハロゲン原子 (好ましくは塩素、臭素) で置換
- 25 されていてもよい炭素数6~14のアリール基 (好ましくはフェニル)] ;
- Xが酸素原子または硫黄原子 ; かつ
- Yが炭素数1ないし4の2価の脂肪族炭化水素基 (好ましくは C_{1-4} アルキレン) である化合物。

化合物 (F)

- 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド;
- 5 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-モルホリニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド;
3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド;
- 10 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド;
4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[(4-ジメチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド;
- 15 1-{3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール;
4-{3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1-ジオキシド;
- 20 4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[(4-ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド; または
4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1'-
- 25 -ジオキシド。

式 (I) で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げら

れる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

- 5 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

- 10 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

- 15 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記した塩の中でもナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩などが好ましい。

20

化合物（I）のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物

- 25 （I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、t e r

t-ブチル化された化合物など) ; 化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物 (例、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 化合物 (I) のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、化合物 (I) のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。

また、化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163 頁から 198 頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

また、化合物 (I) は、同位元素 (例、 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I など) などで標識されていてもよい。

さらに、化合物 (I) は、無水物であっても、水和物であってもよい。

20

化合物 (I) およびそのプロドラッグ (以下、単に本発明化合物と略記することがある) は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物 (例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等) に対して、神経栄養因子産生・分泌促進剤として用いることができる。

25

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤 ; 液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐

剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

- 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

- 結合剤の好適な例としては、 α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

- 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

- 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

- 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメ

チルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

- 5 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

- 10 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

- 15 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

- 20 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

- 25 前記医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤など）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）であってもよい。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量などにより異なるが、例えば約0.1～100重量%である。

例えば、経口剤は、有効成分に、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセレート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセ

テートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタ
5 アクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メ
10 タアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

15 注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソル
20 ビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブ
25 ミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

本発明化合物は、優れた神経栄養因子産生・分泌促進作用を有する。

該神経栄養因子としては、例えばニューロトロフィン、TGF- β スーパー

ファミリー、ニューロカインファミリー、増殖因子などが挙げられる。

ニューロトロフィンとは、神経成長因子 (nerve growth factor: NGF) 遺伝子ファミリーの総称で、中枢および末梢神経系細胞の分化や機能維持、またシナプス形成や、損傷時の再生、修復などに重要な役割を演じる蛋白質である。ニューロトロフィンの具体例としては、NGF、BDNF (脳由来神経栄養因子、brain-derived neurotrophic factor)、NT-3 (ニューロトロフィン-3、neurotrophin-3)、NT-4/5 (ニューロトロフィン-4/5、neurotrophin-4/5)、NT-6 (ニューロトロフィン-6、neurotrophin-6) などが挙げられる。ニューロトロフィンは、好ましくは、NGF、BDNF、NT-3 などである。

10 TGF- β スーパーファミリーとは、成熟分子内のシステインの配置が特徴的な構造を有し、様々な細胞や組織に対して多彩な作用を及ぼすことが知られているタンパク質群を意味し、その具体例としては、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、BMP (骨形成因子、Bone Morphogenetic Protein) -2、BMP-3、BMP-4、BMP-5、BMP-6、BMP-7、BMP-8A、BMP-8B、BMP-14 (GDF-5)、
15 GDNF (グリア細胞由来神経栄養因子、Glial cell line-derived neurotrophic factor)、neurturin, artemin, persephin, GDF-1, GDF-8、GDF (成長/分化因子、Growth/differentiation factor) -15, inhibin α 、inhibin β 、DAF (dauer formation)7 などが挙げられる。TGF- β スーパーファミリーは、好ましくは GDNF、GDF-15 などである。

20 ニューロカインファミリーとしては、例えば毛様体神経栄養因子 (ciliary neurotrophic factor: CNTF)、インターロイキン6 (interleukin-6: IL-6) などが挙げられる。

増殖因子としては、例えばインスリン様増殖因子1 (insulin growth factor-1: IGF-1)、塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor) などが挙げられる。
25

神経栄養因子は、好ましくはニューロトロフィン、TGF- β スーパーファミリーなどであり、さらに好ましくは NGF、BDNF、NT-3、GDNF、GDF-15 などである。

また、本発明化合物は、運動神経および知覚神経の伝導速度改善作

用、疼痛（例、神経因性疼痛）改善作用を有する。

本発明化合物は、例えば神経変性疾患（例、アルツハイマー型老年性痴呆症、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ダウン症候群など）；末梢神経障害（例、糖尿病性神経障害、ガン治療
5 による神経障害など）；糖尿病性心筋症；末梢神経損傷；脊髄損傷；多発性硬化症；脳虚血性疾患；てんかん；うつ病；炎症性腸疾患（例、炎症性大腸炎など）；慢性疼痛（例、癌性疼痛など）；痴呆症に伴う問題行動（例、徘徊、攻撃的行為など）；不安症；創傷によるしびれ；疼痛；自律神経異常（例、糖尿病性自律神経障害、無自覚性低血糖、
10 胃不全麻痺、神経因性下痢および便秘、勃起不全、起立性低血圧、不整脈、心不全、無痛性心筋梗塞、発汗異常、神経因性膀胱など）；膀胱機能障害（例、膀胱反射障害など）；聴覚障害；糖尿病足病変；骨疾患（例、骨粗しょう症など）；関節疾患（例、シャルコー関節、変形性関節症、リウマチなど）；ヒルシュスプルング病（Hirschsprung
15 病）；神経因性疼痛（例、有痛性神経障害、ヘルペス後神経痛、バックペイン、三叉神経痛、手根管症候群、幻肢痛、脊髄損傷、多発性硬化症）などの予防・治療剤として有用である。

また、本発明化合物は、糖尿病（例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等）、耐糖能不全[IGT (Impaired Glucose Tolerance)]、高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症など）、高インスリン血症、肥満、過食症、高血圧、心血管疾患
20 （例、アテローム性動脈硬化症など）などの疾患；あるいはこれらの疾患のうちのいくつかを併せ持つ症候群（例、シンドロームX、内臓肥満症候群など）の予防・治療薬としても有用である。

さらに、本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞など）の2次
25 予防および進展抑制（例、耐糖能不全から糖尿病への進展抑制）にも用いられる。

さらに、本発明化合物は、末梢神経障害または脳代謝障害の改善薬；糖尿病などの代謝あるいは内分泌系疾患および外傷による皮膚損傷の

治癒促進薬；脾再生薬（脾機能回復薬）；腎再生薬（腎機能回復薬）；疼痛（例、神経因性疼痛）の改善または抑制薬；下肢切断予防薬；突然死予防薬などとしても有用である。

- 5 本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば末梢神経障害（例、糖尿病性神経障害）の成人患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01～100mg/kg体重、好ましくは0.05～30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1～2mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。
- 10 い。

- 本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤、抗てんかん薬、
- 15 抗うつ薬、オピオイド作動薬、非ステロイド抗炎症薬、局所麻酔薬、ビタミン類などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。これらの併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。

- 本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象
- 20 に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。具体的な投与形態としては、例えば、1）本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5）本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物、併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。
- 25

併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用
5 薬剤を 0.01~100 重量部用いればよい。

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1 等）など）、
10 インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、（マレイン酸）ロシグリタゾン、GI-262570、レグリキサ（Reglixane）（JTT-501）、ネトグリタゾン（Netoglitazone）（MCC-555）、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614、WO99/58510 に記載の化合物（例えば（E）-4-[4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾ
15 リルメトキシ）ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）（NN-622）、AR-H-039242、BMS-298585、EML-16336、テサグリタザール（Tesaglitazar）（AZ-242）、バラグリタゾン（Balaglitazone）（NN-2344）、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929 等）、 α -
20 グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビッグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤〔スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド
25 またはそのカルシウム塩水和物等〕、GLP-1 受容体アゴニスト〔例、GLP-1、NN-2211、AC-2993（exendin-4）、BIM-51077、Aib（8,35）hGLP-1（7,37）NH₂等〕、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤（例、バナジン

酸等)、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、SNK-860、CT-112等)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、WO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど)等)、神経再生促進薬(例、Y-128等)、PKC阻害剤(例、LY-333531等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド(ALT766)、EXO-226等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアブリド、メキシレチン等)等が挙げられる。

抗高脂血症剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物(例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩)等)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、WO97/10224に記載の化合物、例えばN-[[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸など)あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)等が挙げられる。

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）あるいはアンジオテンシン II 拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、隣りパーゼ阻害薬（例、オルリスタット等）、 β 3 アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）等が挙げられる。

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリウムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-

フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）などが挙げられ、中でもIL-1、IL-2、IL-12などが好ましい。

抗血栓剤としては、例えばヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウムなど）、抗トロンビン薬（例、アルガトロバン(aragatroban)など）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラゼ(alteplase)、ナテプラゼ(nateplase)、モンテプラゼ(monteplase)、パミテプラゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルボグレラート(sarpogrelate hydrochloride)など）などが挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えばタクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガラントミン(galantamine)等が挙げられる。

勃起不全改善剤としては、例えばアポモルフィン(apomorphine)、クエン酸シルデナフィル(sildenafil citrate)等が挙げられる。

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば塩酸フラボキサート (flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン (oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピベリン (propiverine hydrochloride) 等が挙げられる。

5 抗てんかん薬としては、例えばギャバペンチン、カルバマゼピン等が挙げられる。

抗うつ薬としては、例えばアミトリプチリン、イミプラミン等が挙げられる。

オピオイド作動薬としては、例えばモルヒネ等が挙げられる。

10 非ステロイド抗炎症薬としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシン等が挙げられる。

局所麻酔薬としては、例えばリドカイン、カブサイシン等が挙げられる。

ビタミン類としては、例えばビタミン B1、ビタミン B12 等が挙げられる。

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤 (例、インドメタシン等) [キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第 49 巻、5935～5939 頁、1989 年]、プロゲステロン誘導体 (例、メゲステロールアセテート) [ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー (Journal of Clinical Oncology)、第 12 巻、213～225 頁、1994 年]、糖質ステロイド (例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤 (文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤 (例、エイコサペンタエン酸等) [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー (British Journal of Cancer)、第 68 巻、314～318 頁、1993 年]、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子である TNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチン M に対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

25

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤 (好ましくはスルホニルウレア剤)、アルドース還元酵素阻害剤、PKC 阻害剤、抗てんかん薬、抗うつ薬、オピオイド作動薬、非ステロイド抗炎症薬などである。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。2種以上の併用薬剤を用いる場合の好ましい組み合わせとしては、例えば以下のものが挙げられる。

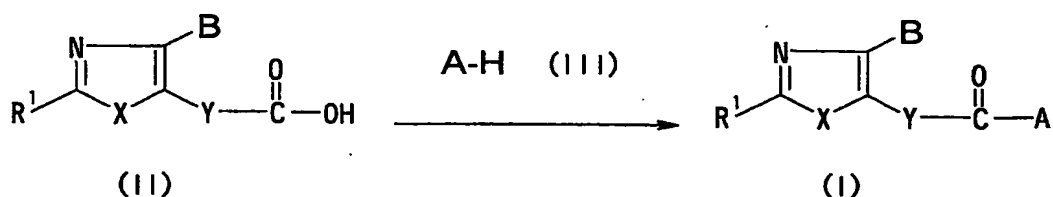
- 1) インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）および α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 2) インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）およびビグアナイド剤；
- 3) インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）、ビグアナイド剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 4) インスリン抵抗性改善剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 5) インスリン抵抗性改善剤およびビグアナイド剤；
- 6) インスリン抵抗性改善剤、ビグアナイド剤および α -グルコシダーゼ阻害剤。

- 15 本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合、両成分の投与量は、それらの成分の反対効果を考慮して安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）およびビグアナイド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。そ
- 20 れに加えて、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

- 25 化合物（I）は、例えば以下のA～G法、あるいはこれらに準ずる方法にしたがって製造することができる。

[A法]



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (II) をアミド化反応に付することにより、化合物 (I) を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物 (II) と化合物 (III) とを縮合剤を用いて直接縮合させる方法、あるいは、化合物 (II) の反応性誘導体と化合物 (III) とを適宜反応させる方法などを用いて行われる。

該縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド及びその塩酸塩などのカルボジイミド系縮合試薬；シアノりん酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリルなどのりん酸系縮合試薬；カルボニルジイミダゾール、2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウムテトラフルオロボレートなどが挙げられる。

縮合剤を用いる反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) に対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

縮合剤の使用量は、化合物 (II) に対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

縮合剤として、前記カルボジイミド系縮合試薬を用いる場合、必要に応じて適当な縮合促進剤（例、1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド、N-ヒドロキシフタルイミドなど）を用いることにより反応効率を向上させることが

できる。また、縮合剤として、前記りん酸系縮合試薬を用いる場合、通常トリエチルアミンなどの有機アミン性塩基を添加することにより反応効率を向上させることができる。

上記した縮合促進剤や有機アミン性塩基の使用量は、化合物 (II) に対して、通常 0.1～10 モル当量、好ましくは 0.3～3 モル当量である。

反応温度は、通常、 -30°C ～ 100°C である。

反応時間は、通常、0.5～60 時間である。

化合物 (II) の反応性誘導体を用いる方法において、化合物 (II) の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、酸ハライド (酸クロリド、酸ブロミド)、イミダゾリド、あるいは混合酸無水物 (例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など) などが挙げられる。

例えば、酸無水物または酸ハライドを用いる場合、反応は、通常、塩基の存在下、反応に影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジンなどのアミン類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属塩などが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (II) に対して、通常 0.1～10 モル当量、好ましくは 0.3～3 モル当量である。

反応に影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。なお、反応に影響をおよぼさない溶媒として、上記アミド類を用いる場合、塩基の非存在下に反応を行うこともできる。

化合物 (III) の使用量は、化合物 (II) に対して、通常 0.1～10 モル当量、好ましくは 0.3～3 モル当量である。

反応温度は、通常、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、0.5～20時間である。

また、混合酸無水物を用いる場合、化合物(II)とクロロ炭酸エステル(例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなど)とを塩基の存在下に反応させ、さらに化合物(III)と反応させる。

塩基としては、例えばトリエチルアミン、アニリン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジンなどのアミン類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属塩などが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(II)に対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

化合物(III)の使用量は、化合物(II)に対して、通常0.1～10モル当量、好ましくは0.3～3モル当量である。

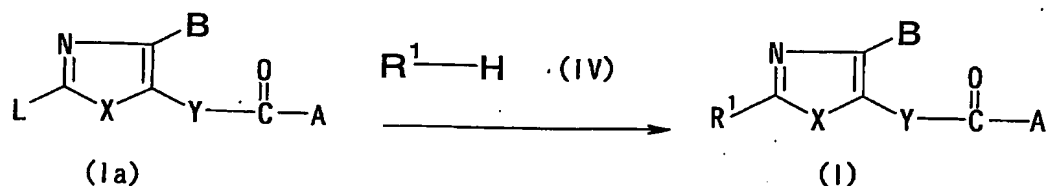
反応温度は、通常、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は、通常、0.5～20時間である。

このようにして得られる化合物(I)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂やスカベンジャー樹脂を用いる方法などにより単離精製することができる。

上記A法で原料として用いられる化合物(II)は、例えばW097/36882、W001/14372等に記載された方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって製造することができる。また、化合物(III)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

[B法] (置換反応)



[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

Lで示される脱離基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；アルコキシ基、フェノキシ基などの酸素官能基；スルファニル基、スルフィニル基、スルフォニル基などの硫黄官能基；アミノ基；アシル基等が挙げられる。

本法では、化合物（I a）と化合物（IV）とを反応させることにより、化合物（I）を製造する。

本反応は、常法に従い、通常塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N，N-ジメチルアニリン、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（I a）に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

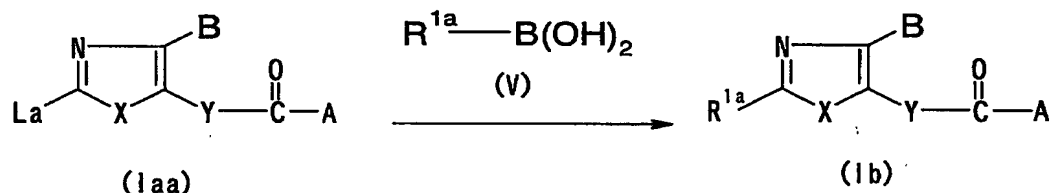
反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物 (I) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂やスカベンジャー樹脂を用いる方法などにより単離精製することができる。

- 5 上記B法において原料として用いられる化合物 (I a) は、例えば前記A法にしたがって製造することができる。また、化合物 (IV) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

- 10 式 (I) においてR¹が置換されていてもよいアリール基である化合物 (I b) は、以下のC法によって製造することもできる。

[C法] (鈴木カップリング反応)



[式中、L aはハロゲン原子を、R^{1a}は置換されていてもよいアリールを、その他の記号は前記と同意義を示す]

- 15 L aで示されるハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

- R^{1a}で示される「置換されていてもよいアリール基」としては、R¹として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」のうち、「炭化水素基」がアリール基であるものが挙げられる。なかでもC₁₋₆アルキルおよびハロゲン
20 原子から選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよいフェニルなどが好ましい。

化合物 (V) の具体例としては、フェニルボロン酸、トリルボロン酸、4-フルオロフェニルボロン酸などが挙げられる。

- 25 本法は、公知の鈴木反応 (ジャーナル・オブ・オルガノメタリック・ケミストリー、1999年、576巻、147ページ) にしたがって行われる。

すなわち、本法では、化合物 (I a a) と化合物 (V) とを、必要に応じて

適当な塩基の存在下、パラジウム触媒を用いて反応させることにより、化合物 (I b) を製造する。

本反応は、常法に従い、通常塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

- 5 塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ
- 10 カー 7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (I a a) に対し、好ましくは約 1～約 5 モル当量である。

- 15 化合物 (V) の使用量は、化合物 (I a a) に対し、好ましくは約 1～約 5 モル当量である。

- 反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；
- 20 クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

- 反応温度は、通常、約 -50～約 150℃、好ましくは約 -10～約 100℃である。
- 25

反応時間は、通常、約 0.5～約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (I b) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂やスカベンジャー樹脂を用いる方法などにより単離精製すること

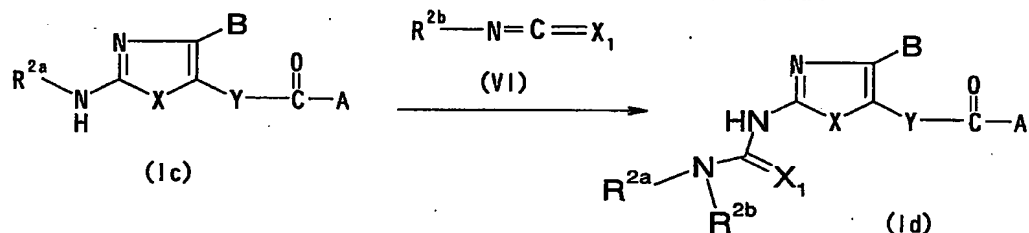
ができる。

上記C法において原料として用いられる化合物(I a a)は、例えば前記A法にしたがって製造することができる。また、化合物(V)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

5

式(I)においてR¹がカルバモイルまたはチオカルバモイルで置換されていてもよいアミノ基である化合物(I d)は、以下のD法によって製造することもできる。

[D法] (アミノアゾールとイソシアナート誘導体の反応)



10

[式中、X₁は酸素原子または硫黄原子を、R^{2a}は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を、R^{2b}は置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

R^{2a}およびR^{2b}で示される「置換されていてもよいアルキル基」としては、
 15 R¹として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」のうち、「炭化水素基」がアルキル基であるものが挙げられる。なかでもC₁₋₆アルキルなどが好ましい。

R^{2b}で示される「置換されていてもよいアリール基」としては、R¹として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」のうち、「炭化水素基」が
 20 アリール基であるものが挙げられる。なかでもフェニルなどが好ましい。

化合物(VI)の具体例としては、フェニルイソシアナート、イソプロピルイソシアナート、フェニルチオイソシアナートなどが挙げられる。

本法では、化合物(I c)と化合物(VI)とを反応させることにより、化合物(I d)を製造する。

25 本反応は、常法に従い、通常中性条件下、場合により適当な塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、
5 N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物(I c)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。
10

化合物(VI)の使用量は、化合物(I c)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；
15 クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

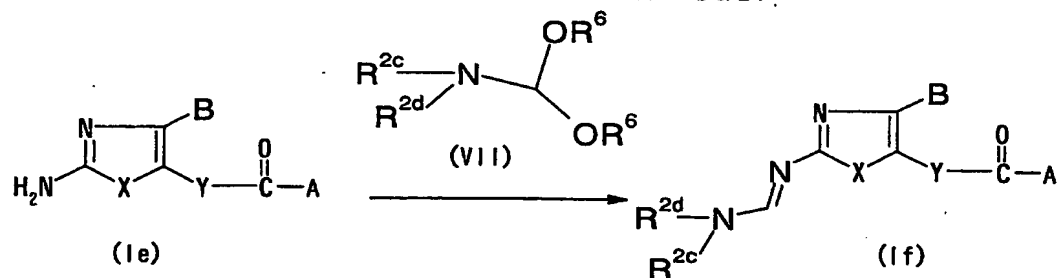
20 反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(Id)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂やスカベンジャー樹脂を用いる方法などにより単離精製することができる。
25

D法において原料として用いられる化合物(Ic)は、例えば前記A法あるいはB法にしたがって製造することができる。また、化合物(VI)は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

〔E法〕（アミノアゾールとアセタール誘導体の反応）



〔式中、 R^{2c} および R^{2d} は同一または異なって水素原子、置換されていてもよいアルキル基または置換されていてもよいアリール基を、 R^6 は C_{1-6} アルキル基を、その他の記号は前記と同意義を示す〕

R^{2c} および R^{2d} で示される「置換されていてもよいアルキル基」および「置換されていてもよいアリール基」としては、前記 R^{2b} として例示したものが挙げられる。

R^6 で示される C_{1-6} アルキル基としては、前記 R^2 として例示したものが挙げられる。

本法においては、化合物 (Ie) と化合物 (VII) とを反応させることによって化合物 (If) を製造する。

本反応は、常法に従い、通常中性条件下、場合により適当な塩基の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (Ie) に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

化合物 (VII) の使用量は、化合物 (I e) に対し、好ましくは約 1 ～ 約 5 モル当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノンなどのケトン類；
5 クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

10 反応温度は、通常、約 - 50 ～ 約 150℃、好ましくは約 - 10 ～ 約 100℃である。

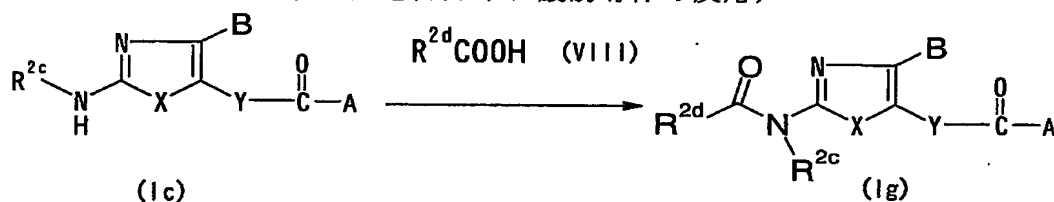
反応時間は、通常、約 0.5 ～ 約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (I f) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂やスカベンジャー樹脂を用いる方法などにより単離精製することができる。
15

E 法において原料として用いられる化合物 (I e) は、例えば前記 A 法あるいは B 法にしたがって製造することができる。また、化合物 (VII) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

20

[F 法] (アミノアゾールとカルボン酸誘導体の反応)



[式中の記号は前記と同意義を示す]

本法では、化合物 (I c) と化合物 (VIII) とを反応させることによって化合物 (I g) を製造する。
25

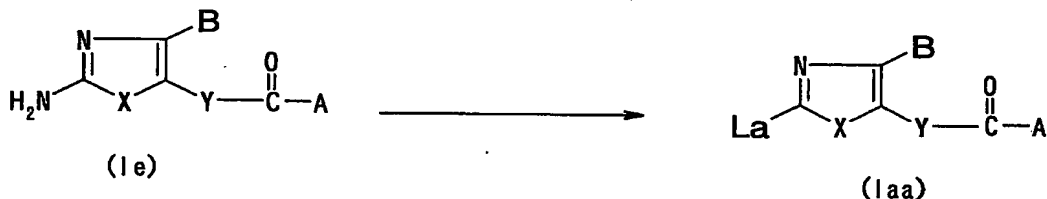
本法は、前記 A 法と同様にして行うことができる。

このようにして得られる化合物 (I g) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂やスカベンジャー樹脂を用いる方法などにより単離精製することができる。

- 5 F 法において原料として用いられる化合物 (I c) は、前記 A 法あるいは B 法にしたがって製造することができる。また、化合物 (VIII) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

- 10 前記 B 法において原料として用いられる化合物 (I a) のうち、L で示される脱離基がハロゲン原子である化合物 (I a a)、および C 法において原料として用いられる化合物 (I a a) は、例えば下記 G 法にしたがって製造することができる。

[G 法] アミノアゾールのザンドマイヤー反応



- 15 [式中の記号は前記と同意義を示す]

本反応は、例えば公知のザンドマイヤー反応にしたがって行われる。

- すなわち、化合物 (Ie) をジアゾ化反応に付し、得られるジアゾニウム塩と一価あるいは二価の銅塩および塩酸あるいは臭化水素酸とを、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で反応させることにより、化合物 (I a a) を製造する
- 20 ことができる。

ジアゾ化反応は、ジアゾ化剤を用いて公知の方法にしたがって行われる。ジアゾ化剤としては、例えば亜硝酸、亜硝酸ナトリウムなどの亜硝酸塩；塩化ニトロシルなどのハロゲン化ニトロシルなどが用いられる。

- 25 ジアゾ化剤の使用量は、化合物 (I e) に対して、通常約 1 ～ 5 モル当量である。

一価あるいは二価の銅塩としては、塩化銅 (I)、臭化銅 (I)、ヨウ化

銅 (I)、塩化銅 (II)、臭化銅 (II)、ヨウ化銅 (II) などが挙げられる。

銅塩の使用量は、化合物 (I e) に対して、通常約 1～5 モル当量である。

5 反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；キノリン、ピリジンなどの芳香族アミン類；アセトン、ジメチルスルホキシド、リン酸、酢酸、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常約 -20～200℃、好ましくは約 0～150℃である。

10 反応時間は、通常約 0.5～20 時間である。

また、本反応は、一価あるいは二価の銅塩の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で、化合物 (I e) と亜硝酸アルキルとを反応させることによって行うことができる。

一価あるいは二価の銅塩としては、前記と同様のものが挙げられる。銅塩
15 の使用量は、化合物 (I e) に対して、通常約 1～5 モル当量である。

反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

20 亜硝酸アルキルとしては、例えば亜硝酸 t-ブチル、亜硝酸イソアミルなどが挙げられる。亜硝酸アルキルの使用量は、化合物 (I e) に対して、通常約 1～5 モル当量である。

反応温度は、通常約 -20～200℃、好ましくは約 0～150℃である。

反応時間は、通常約 0.5～20 時間である。

25 このようにして得られる化合物 (I a a) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー、イオン交換樹脂やスカベンジャー樹脂を用いる方法などにより単離精製することができる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、

ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル
5 (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-13} アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-13} アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロ
10 イル、*N,N*-ジメチルアミノメチレン、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、
15 エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど)、 C_{7-13} アラルキル (例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、*tert*-ブチル
20 ジメチルシリル、*tert*-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。

25 ヒドロキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチルなど)、フェニル、トリチル、 C_{7-13} アラルキル (例、ベンジルなど)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-13} アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒ

ドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル（例、トリメチルシリル、
トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシ
リル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、C₂₋₆アルケニル（例、1-
5 アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原
子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルキル（例、メチル、
エチル、プロピルなど）、C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロ
ポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジ
オキサンなど）、非環状アセタール（例、ジ-C₁₋₆アルキルアセタールなど）
10 などが挙げられる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテク
ティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups
in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方
法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェ
15 ニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチル
アンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、
トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど）などを使用す
る方法、還元法などが用いられる。

また、前記の各反応において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合
20 物を塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば式 (I) で表され
る化合物の塩として例示したものが用いられる。

化合物 (I) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含
有する場合には、これらも化合物 (I) として含有されるとともに、自体公
知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例
25 えば、化合物 (I) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割さ
れた光学異性体も化合物 (I) に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、
光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って
光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（+）-マンデル酸、（-）-マンデル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-De X CB（ジーエルサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の方法（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物（I）が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA〔 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、（-）-メントキシ酢酸等）などと縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボン酸基を有する場

合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

5

以下に、参考例、実施例、試験例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

なお、以下の参考例および実施例において、%は特記しない限り重量パーセントを示す。また、室温とは、1～30℃の温度を示す。

10

実施例

参考例 1

2-クロロ-4-イソプロピル-5-チアゾールカルボン酸エチル (30.0 g) をトルエン 200 mL に溶解し、ジヒドリドビス (2-メトキシエトキシ) アルミン酸ナトリウムの 70% トルエン溶液 (59.1 g) を 0℃ で
15 滴下した。反応混合物に酒石酸カリウムナトリウム 4 水和物の 10% 水溶液 (100 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して黄色油状物を得た (23.2 g)。この油状物をテトラヒドロフラン (150 mL) に溶解し、二酸化マンガン (60 g) を加え、室温で 12 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ
20 過で除き、有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン-酢酸エチル (9:1、体積比) 溶出部から 2-クロロ-4-イソプロピル-5-チアゾールカルボアルデヒド (12.0 g、54%) を黄色油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (6H, t, d, J=7Hz), 3.45-3.65 (1H, m), 10.06 (1H, s).

25

4 位の置換基が異なる 2-クロロ-5-チアゾールカルボン酸エチル誘導体を出発原料として用いる以外は参考例 1 と同様にして、参考例 2～4 の化合物を合成した。

参考例 2

4-tert-ブチル-2-クロロ-5-チアゾールカルボアルデヒド

収率：69%。黄色油状物。NMR(CDCl₃) δ：1.52(9H, s), 10.31(1H, s).

参考例 3

2-クロロ-4-フェニル-5-チアゾールカルボアルデヒド

5 収率70%。淡黄色固体

参考例 4

2-クロロ-4-メチル-5-チアゾールカルボアルデヒド

収率82%。黄色油状物。NMR(CDCl₃) δ：2.31(3H, s), 10.31(1H, s).

参考例 5

- 10 2-クロロ-4-イソプロピル-5-チアゾールカルボアルデヒド (2.0 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (2.47 g)、水素化ナトリウム (0.44 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物にベンズイミダゾール (1.54 g)、水素化ナトリウム (0.44 g) を加え、室温でさらに1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出結晶をろ過し、水で洗浄した。アセトン-ヘキサンから再結晶して、(2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロペン酸エチル (3.01 g, 84%) を淡黄色プリズム晶として得た。融点229~230℃。
- 15

- 20 参考例5と同様にして、参考例6~8の化合物を合成した。

参考例 6

(2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-tert-ブチル-5-チアゾリル]プロペン酸エチル

収率：84%。淡黄色プリズム晶、融点129~130℃ (アセトン-ヘキサンより再結晶)。

25

参考例 7

(2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-チアゾリル]プロペン酸エチル

収率：84%。アモルファス状固体

NMR(CDCl₃) δ: 1.33(3H, t, J=7Hz), 4.27(2H, q, J = 7Hz), 6.25(1H, d, J=15Hz), 7.4-7.6(6H, m), 7.7-7.9(2H, m), 7.95(1H, d, J=15Hz), 8.1-8.2(1H, m), 8.63(1H, s).

参考例 8

- 5 (2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-メチル-5-チアゾリル]プロペン酸エチル

収率: 81%。淡黄色プリズム晶、融点109~112℃(アセトン-ヘキサンより再結晶)。

参考例 9

- 10 (2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロペン酸エチル(1.50g)、5%パラジウム-炭素(1.0g)、テトラヒドロフラン(20mL)エタノール(20mL)の混合物を大気圧の水素雰囲気下、室温で14時間かき混ぜた。触媒をろ過で
15 -4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオン酸エチル(1.50g、99%)を黄色油状物として得た。

NMR(CDCl₃) δ: 1.24(3H, t, J=7Hz), 1.34(6H, d, J=7Hz), 2.66(2H, t, J=7Hz), 3.1-3.2(1H, m), 3.14(2H, t, J=7Hz), 4.18(2H, q, J=7Hz), 7.35-7.5(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.05-8.15(1H, m), 8.46(1H, s).

20

参考例 9 と同様にして、参考例 10 および 11 の化合物を合成した。

参考例 10

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-tert-ブチル-5-チアゾリル]プロピオン酸エチル

- 25 収率: 99%。黄色油状。

NMR(CDCl₃) δ: 1.29(3H, t, J=7Hz), 1.48(9H, s), 2.71(2H, t, J=7Hz), 3.32(2H, t, J=7Hz), 4.19(2H, q, J=7Hz), 7.3-7.5(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.05-8.15(1H, m), 8.43(1H, s).

参考例 11

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-チアゾリル]プロピオン酸エチル

収率：88%。淡黄色プリズム晶、融点81～82℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

5 参考例12

3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル（1.50g）、ジヒドロキシフェニルボラン（650mg）、炭酸水素ナトリウム（1.68g）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（250mg）、トルエン（50mL）、エタノール（2.5mL）、
10 水（25mL）の混合物をアルゴン雰囲気下、加熱還流しながら12時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン-酢酸エチル（6：1、体積比）溶出部から3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル（1.50g、88%）を黄色油状物として得た。
15 NMR(CDCl₃) δ: 2.82(2H, t, J=7.5Hz), 3.29(2H, t, J=7.5Hz), 3.70(3H, s), 7.3-7.5(5H, m), 7.69(2H, d, J=8.5Hz), 8.0-8.1(2H, m)。

参考例12と同様にして、参考例13～15の化合物を合成した。

参考例13

20 4-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]ブタン酸エチル

収率：90%。黄色油状物

NMR(CDCl₃) δ: 1.24(3H, t, J=7Hz), 2.0-2.3(2H, m), 2.43(2H, t, J=7Hz),
3.00(2H, t, J=7Hz), 4.12(2H, q, J=7Hz), 7.3-7.5(5H, m), 7.66(2H, d, J=8.5Hz),
25 8.0-8.1(2H, m)。

参考例14

3-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率：69%。黄色油状物

NMR(CDCl₃) δ: 2.83 (2H, t, J=7Hz), 3.29 (2H, t, J=7Hz), 3.71 (3H, s), 7.4-7.7 (5H, m), 7.91 (1H, d, J=2Hz), 8.0-8.1 (2H, m)。

参考例 1 5

5 6-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]ヘキサ
ン酸メチル

収率: 90%。黄色油状物

NMR(CDCl₃) δ: 1.4-1.6 (2H, m), 1.6-1.9 (4H, m), 2.33 (2H, t, J=7Hz), 2.93 (2H, t, J=7Hz), 3.66 (3H, s), 7.4-7.5 (5H, m), 7.65 (2H, d, J=8.5Hz), 8.0-8.1 (2H, m)。

10 参考例 1 6

5-[2-クロロ-4-クロロフェニル-5-オキサゾリル]ペンタン酸エチ
ル (6.30 g)、炭酸カリウム (5.08 g)、ベンズイミダゾール (4.
34 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を 120℃で
1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出する結晶をろ取し、水で洗
15 浄、乾燥して 5-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-
クロロフェニル)-5-オキサゾリル]ペンタン酸エチル (7.20 g、収率
90%) を得た。

20 NMR(CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7Hz), 1.7-2.0 (4H, m), 2.39 (2H, t, J=7Hz), 3.00 (2H, t, J=7Hz), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 7.4-7.5 (4H, m), 7.67 (2H, d, J=8.5Hz), 7.88 (1H, d, J=7.5Hz), 8.26 (1H, d, J=7.5Hz), 8.59 (1H, s)。

参考例 1 6 と同様にして、参考例 1 7 ~ 2 1 の化合物を合成した。

参考例 1 7

25 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(3,4-ジクロロ
フェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率: 62%。淡黄色プリズム晶、融点 81~82℃ (アセトン-イソプロ
ピルエーテルより再結晶)。

参考例 1 8

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-(5,6-ジメチル-1H-ベンズイ

ミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]ブタン酸エチル

収率：90%。淡黄色プリズム晶、融点119~120℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

参考例19

- 5 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率：88%。淡黄色プリズム晶、融点151~152℃（アセトン-酢酸エチルより再結晶）。

参考例20

- 10 4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]ブタン酸エチル

収率：55%。淡黄色固体。

- 15 NMR(CDC1₃) δ: 1.26(3H, t, J=7Hz), 2.0-2.2(2H, m), 2.42(2H, t, J=7Hz), 3.05(2H, t, J=7Hz), 4.13(2H, q, J=7Hz), 7.4-7.5(4H, m), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.85-7.9(1H, m), 8.05-8.1(1H, m), 8.54(1H, s)。

参考例21

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]プロピオン酸エチル

- 20 収率：33%。淡黄色プリズム晶、融点121~122℃（アセトン-酢酸エチルより再結晶）。

参考例22

- 25 2-[2-クロロ-4-クロロフェニル-5-オキサゾリル]-2-オキソ酢酸エチル(5.0g)、ベンズイミダゾール(2.26g)、水素化ナトリウム(0.76g)、N,N-ジメチルホルムアミド(50mL)の混合物を0℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して2-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-2-オキソ酢酸エチル(4.57g、73%)の結晶を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点143

～144℃。

参考例 23

- 2-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-2-オキソ酢酸エチル (3.50 g) をテトラヒドロフラン (60 mL) - エタノール (20 mL) 混合溶媒に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (100 mg) を加え、0℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出する固体をろ取し、乾燥した。得られた固体を塩化チオニル (10 mL) に0℃で加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮して10%炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残留物を酢酸 (50 mL) に溶解し、亜鉛粉末 (10 g) を加え、加熱還流しながら30分かき混ぜた。不溶物をろ過で除き、ろ液を濃縮して10%炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、アセトン-ヘキサン (1:2、容積比) 溶出部から2-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]酢酸エチル (2.07 g, 61%) の結晶を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶して無色針状晶を得た。融点 152～153℃。

参考例 24

- (2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロペン酸エチル (1.00 g)、2N規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL)、テトラヒドロフラン (5 mL)、エタノール (5 mL) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、析出固体をろ取し、水で洗浄、乾燥して(2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロペン酸 (0.90 g, 98%) の結晶を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点 262～264℃。

参考例 24 と同様にして、対応するエステルのアルカリ加水分解により、

参考例 25～38 の化合物を合成した。

参考例 25

(2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-*tert*-ブチル-5-チアゾリル]プロペン酸

- 5 収率：93%。淡黄色プリズム晶、融点 256～257℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

参考例 26

(2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-チアゾリル]プロペン酸

- 10 収率：89%。淡黄色プリズム晶、融点 285℃で分解（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

参考例 27

(2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-メチル-5-チアゾリル]プロペン酸

- 15 収率：81%。淡黄色プリズム晶、融点 247～251℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

参考例 28

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]プロピオン酸

- 20 収率：88%。淡黄色プリズム晶、融点 187～188℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

参考例 29

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-*tert*-ブチル-5-チアゾリル]プロピオン酸

- 25 収率：85%。淡黄色プリズム晶、融点 193～194℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

参考例 30

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-メチル-5-チアゾリル]プロピオン酸

収率：82%。淡黄色プリズム晶、融点175～179℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

参考例31

- 5 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]プロピオン酸

収率：85%。淡黄色プリズム晶、融点300℃以上（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

参考例32

- 10 4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]ブタン酸

収率：71%。淡黄色プリズム晶、融点199～200℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

参考例33

- 15 2-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]酢酸

収率：82%。無色針状晶、融点256～257℃（メタノール－酢酸エチルより再結晶）。

参考例34

- 20 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

収率：80%。無色針状晶、融点238～240℃（エタノール－ヘキサンより再結晶）。

参考例35

- 25 4-[4-(4-クロロフェニル)-2-(5,6-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]ブタン酸

収率：97%。無色針状晶、融点205～206℃（テトラヒドロフラン－ヘキサンより再結晶）。

参考例36

- 4-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]ブタン

酸

収率：87%。無色プリズム晶、融点158～159℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

参考例37

- 5 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオン酸

収率：80%。無色プリズム晶、融点166～167℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

参考例38

- 10 5-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]ペンタン酸

収率：93%。淡黄色固体。

NMR(CDCl₃) δ : 1.7-2.0 (4H, m), 2.46 (2H, t, J=7Hz), 3.01 (2H, t, J=7Hz), 7.2-7.3 (4H, m), 7.68 (2H, d, J=8.5Hz), 7.87 (1H, d, J=7.5Hz),

- 15 8.27 (1H, d, J=7.5Hz), 8.63 (1H, s)。

参考例39

- 3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]ブタン酸 (2.03 g)、炭酸カリウム (2.76 g)、ベンズイミダゾール (1.18 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) の混合物を120℃で
20 4時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出する結晶をろ取し、水で洗浄、乾燥して4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]ブタン酸 (2.22 g、収率82%) を得た。テトラヒドロフラン-エタノールから再結晶して無色針状晶を得た。融点199～200℃。

- 25 参考例40

参考例39と同様にして、6-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]ヘキサン酸を製造した。収率：86%。淡黄色プリズム晶、融点158～159℃（アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶）。

参考例 4 1

2-ブロモ-4-クロロプロピオフェノン (45.0 g)、チオベンズアミド (24.7 g)、酢酸ナトリウム (14.8 g)、エタノール (400 mL) の混合物を加熱還流しながら 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、
5 酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して 4-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-フェニルチアゾール (35.1 g、68%) の結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 90~91℃。

参考例 4 2

10 4-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-フェニルチアゾール (35.1 g)、N-ブロモコハク酸イミド (24.0 g)、アゾビスイソブチロニトリル (4.11 g)、四塩化炭素 (400 mL) の混合物を加熱還流しながら 3 時間かき混ぜた。析出する固体をろ過で除き、有機層を濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。ヘキサン-酢酸エチル (1
15 9:1、体積比) 溶出部から 5-(プロモメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-フェニルチアゾール (30.8 g、69%) の結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 108~109℃。

参考例 4 3

マロン酸エチル (17.5 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に水素化ナトリウム (4.38 g) を 0℃ で加え、30 分かき混ぜた後、
20 5-(プロモメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-フェニルチアゾール (8.0 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 溶液を 0℃ で加えた。0℃ で 2 時間かき混ぜた後、希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して黄色油状物
25 を得た。この油状物を、エタノール (140 mL) に溶解し、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (140 mL) を加え、60℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、ジエチルエーテルで洗浄した後、水層を希塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して黄色粉末を得た。この粉末をピリジン (140 mL) に溶

- 解し、100℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、希塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-チアゾリル]プロピオン酸(5.71g、75%)を黄色粉末として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た、融点142~143℃。

参考例44

- 3-{2-クロロ-4-[4-(トリフルオロメチル)]フェニル-5-オキサゾリル}プロピオン酸メチル(1.33g)、炭酸カリウム(1.38g)、ベンズイミダゾール(1.18g)、N-メチルピロリドン(10mL)の混合物を120℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出する結晶をろ取し、水で洗浄、乾燥して酢酸エチル-ヘキサンから再結晶することで3-{2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-オキサゾリル}プロピオン酸メチル(1.15g、収率70%)を淡黄色プリズム晶として得た。融点129~130℃。

15 参考例45

- 3-{2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-オキサゾリル}プロピオン酸メチル(1.00g)、1N 水酸化ナトリウム水溶液(10mL)、テトラヒドロフラン(10mL)、エタノール(10mL)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、析出する結晶をろ取し、水で洗浄、乾燥してテトラヒドロフラン-エタノールから再結晶することで3-{2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-オキサゾリル}プロピオン酸(1.00g、収率83%)を淡黄色プリズム晶として得た。融点224~226℃。

25 参考例46

2-(エチルスルファニル)エチルアミン(0.94g)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物に、2炭酸ジtert-ブチル(2.14g)を氷冷下かき混ぜながら滴下した。室温で30分かき混ぜた後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、

濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から、2-(エチルスルファニル) エチルカルバミン酸 tert-ブチルを無色油状物として得た。(1.83 g、収率 100%)。

- 5 NMR(CDCl₃) δ : 1.26(3H, t, J = 7.5Hz), 1.45(9H, s), 2.55(2H, q, J = 7.5Hz), 2.66(2H, t, J = 6.5Hz), 3.24-3.36(2H, m), 4.94(1H, brs).

参考例 47

- 2-(エチルスルファニル) エチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.83 g) およびテトラヒドロフラン (15 mL) の混合物に、m-クロロ過安息香酸 (4.84 g) を氷冷下かき混ぜながら加えた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して、2-(エチルスルフォニル) エチルカルバミン酸 tert-ブチルを無色油状物として得た。(2.07 g、収率 98%)。

- 15 NMR(CDCl₃) δ : 1.42(3H, t, J = 8Hz), 1.45(9H, s), 3.04(2H, q, J = 8Hz), 3.19(2H, t, J = 6.5Hz), 3.58-3.70(2H, m), 5.22(1H, brs).

参考例 48

- 2-(エチルスルフォニル) エチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.5 g) および酢酸エチル (15 mL) の混合物に、4 規定塩酸・酢酸エチル溶液 (4 mL) を氷冷下かき混ぜながら滴下した。室温で 4 時間かき混ぜた後、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、2-(エチルスルフォニル) エチルアミン 塩酸塩の結晶を得た。(0.76 g、収率 69%)。エタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 103~104℃

参考例 49

- 25 2-(メチルスルファニル) エチルアミン (3.01 g) およびテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物に、2 炭酸ジ tert-ブチル (8.16 g) を氷冷下かき混ぜながら滴下した。室温で 30 分かき混ぜた後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から、2-(メチルスルファニル) エチル

カルバミン酸 tert-ブチルを無色油状物として得た。(5.62 g、89%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 2.11(3H, s), 2.62(2H, t, J = 6.5Hz), 3.33(2H, q, J = 6.5Hz), 4.94(1H, brs) .

参考例 5 0

- 5 2-(メチルスルファニル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル (2.0 g) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に、m-クロロ過安息香酸 (5.67 g) を氷冷下かき混ぜながら加えた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して、2-(メチルスルフォニル)エチルカルバミン酸 tert-
- 10 プチルの結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して無色プリズム晶を得た。(1.78 g、収率 76%)。融点 85~86℃。

参考例 5 1

- 2-(メチルスルフォニル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル (1.5 g) および酢酸エチル (10 mL) の混合物に、4 規定塩酸・酢酸エチル溶液 (3 mL)
- 15 を氷冷下かき混ぜながら滴下した。室温で終夜かき混ぜた後、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、2-(メチルスルフォニル)エチルアミン 塩酸塩の結晶を得た。(1.04 g、収率 97%)。エタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 169~170℃

参考例 5 2

- 20 2-(メチルスルファニル)エチルカルバミン酸 tert-ブチル (3.5 g) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に、水素化アルミニウムリチウム (1.39 g) を氷冷下かき混ぜながら加え、2 時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、硫酸ナトリウム 10 水和物 (5 g) を加え、固体をろ別した。ろ液を濃縮後、テトラヒドロフランで希釈し、2 炭酸ジ tert-ブチルを氷冷下
- 25 かき混ぜながら滴下した。室温で 30 分かき混ぜた後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から、N-メチル-N-[2-(メチルスルファニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルを無色油状物として

得た。(0.82 g、収率 22%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 2.14(3H, s), 2.56-2.68(2H, m), 2.89(3H, s), 3.34-3.46(2H, m)。

参考例 5 3

- 5 N-メチル-N-[2-(メチルスルファニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (0.8 g) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、m-クロロ過安息香酸 (2.11 g) を氷冷下かき混ぜながら加えた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、N-メチル-N-[2-(メチルスル
- 10 フォニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチルを無色油状物として得た。(0.83 g、収率 89%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.47(9H, s), 2.93(3H, s), 2.94(3H, s), 3.20-3.36(2H, m), 3.64-3.74(2H, m)。

参考例 5 4

- 15 N-メチル-N-[2-(メチルスルフォニル)エチル]カルバミン酸 tert-ブチル (0.81 g) および酢酸エチル (10 mL) の混合物に、4 規定塩酸・酢酸エチル溶液 (2 mL) を氷冷下かき混ぜながら滴下した。室温で終夜かき混ぜた後、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、N-メチル-N-[2-(メチルスルフォニル)エチル]アミン 塩酸塩を結晶として得た。
- 20 (0.38 g、収率 64%)。エタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 259~260℃

参考例 5 5

- テトラヒドロチオピラン-4-オン (5.0 g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (15 g) およびエタノール (400 mL) の混合物に、酢酸ナトリウム (29.3 g) を
- 25 加え、室温で終夜かき混ぜた。反応液を 0℃に冷却し、析出した結晶をろ取し、0℃の水で洗浄して、テトラヒドロチオピラン-4-オン オキシム の結晶を得た。石油エーテルより再結晶して白色プリズム晶を得た。(2.36 g、収率 66%)。融点 85~86℃。

参考例 5 6

水素化アルミニウムリチウム (5.42 g) およびテトラヒドロフラン (400 mL) の混合物に、テトラヒドロチオピラン-4-オン オキシム (3.75 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を氷冷下かき混ぜながら加え、加熱還流しながら終夜かき混ぜた。反応混合物を冷却後、2 規定水酸化ナトリウム水溶液
5 を加え、析出した固体をろ別した。ろ液を液量が半分になるまで濃縮し、2 炭酸ジ tert-ブチル (7.5 g) を氷冷下かき混ぜながら滴下した。室温で 2 時間かき混ぜた後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して (テトラヒドロチオ
10 ピラン-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの結晶を得た。(4.68 g、収率 75%)。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して白色プリズム晶を得た。融点 141~142℃。

参考例 57

(テトラヒドロチオピラン-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (2.0 g) およびテトラヒドロフラン (20 mL) の混合物に、m-クロロ過安息香酸 (5.0
15 g) を氷冷下かき混ぜながら加えた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して、(1, 1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの結晶を得た。(1.63 g、収率 71%)。ジイソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶して白色プリズム晶を得た。
20 融点 207~208℃。

参考例 58

(1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラン-4-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (1.5 g) および酢酸エチル (10 mL) の混合物に、4 規定塩酸・酢酸エチル溶液 (3 mL) を氷冷下かき混ぜながら滴下した。室温で終夜かき混
25 ぜた後、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、(1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラン-4-イル) アミン 塩酸塩の結晶を得た。(0.78 g、収率 95%)。エタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 288~289℃

参考例 59

- 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (10 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に、メタンスルフォニルクロリド (5.98 g)、トリエチルアミン (5.53 g) を 0℃ にて順次加えた。室温で 2 時間かき混ぜた後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して、4-(メチルスルフォニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して白色プリズム晶を得た。(13.2 g、収率 95%)。融点 94~95℃。

参考例 60

- 10 4-(メチルスルフォニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (12.5 g)、メチルメルカプタンナトリウム塩 (3.31 g)、ヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (1.66 g)、テトラヒドロフラン (50 mL) の混合液を室温で 72 時間かき混ぜた。セライトを用いて不溶物をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、容積比) 溶出部から、4-(メチルチオ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを無色油状物として得た。(6.89 g、収率 67%)。
- 15 NMR(CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 1.82-2.00 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.60-2.80 (1H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.92-4.08 (2H, m).

参考例 61

- 20 4-(メチルチオ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.0 g) およびテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物に、m-クロロ過安息香酸 (7.03 g) を氷冷下かき混ぜながら加えた。反応混合物を室温で 6 時間かき混ぜた後、酢酸エチルで希釈し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、4-(メチルスルフォニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの結晶を得た。(2.00 g、収率 59%)。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 107~108℃。

参考例 62

- 4-(メチルスルフォニル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.5 g)

- および酢酸エチル (10 mL) の混合物に、4 規定塩酸・酢酸エチル溶液 (2.5 mL) を氷冷下かき混ぜながら滴下した。室温で終夜かき混ぜた後、析出した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、4-(メチルスルフォニル)ピペリジン 塩酸塩の結晶を得た。(1.08 g、収率 95%)。エタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 271~272℃

参考例 6 3

- テトラヒドロチオピラン-4-オン (5.14 g)、濃塩酸 (20 mL) の混合液にアジ化ナトリウム (4.31 g) を氷冷下加えた。反応混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、炭酸ナトリウムを加え、氷水で希釈し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して、1,4-チアゼパン-5-オンの結晶を得た。(3.62 g、収率 62%)。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 120~121℃。

参考例 6 4

- 水素化アルミニウムリチウム (2.31 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合物に、1,4-チアゼパン-5-オン (4.0 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を氷冷下かき混ぜながら加え、室温で 30 分かき混ぜた。反応混合物に 2 規定水酸化ナトリウムを水酸化アルミニウムが沈殿するまで加え、固体をろ別した。ろ液を液量が半分になるまで濃縮し、2 炭酸ジ tert-ブチル (7.32 g) を氷冷下かき混ぜながら滴下した。室温で 2 時間かき混ぜた後、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、容積比) 溶出部から、1,4-チアゼパン-4-カルボン酸 tert-ブチルを無色油状物として得た。(6.00 g、収率 91%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.46(9H, s), 1.92-2.10(2H, m), 2.60-2.76(4H, m), 3.50-3.68(4H, m).

参考例 6 5

1,4-チアゼパン-4-カルボン酸 tert-ブチル (3.0 g) およびテトラヒ

ドロフラン (20 mL) の混合物に、*m*-クロロ過安息香酸 (7.48 g) を氷冷下
かき混ぜながら加えた。反応混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、酢酸エチ
ルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫
酸マグネシウムで乾燥し濃縮して、1, 1-ジオキシド-1, 4-チアゼパン
5 -4-カルボン酸 *tert*-ブチルの結晶を得た。(1.19 g、収率 35%)。酢酸
エチルーヘキサンより再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 120~12
1℃。

参考例 6 6

1, 1-ジオキシド-1, 4-チアゼパン-4-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.0
10 g) および酢酸エチル (10 mL) の混合物に、4 規定塩酸・酢酸エチル溶液 (2.5
mL) を氷冷下かき混ぜながら滴下した。室温で 16 時間かき混ぜた後、析出
した結晶をろ取し、酢酸エチルで洗浄して、1, 1-ジオキシド-1, 4-チ
アゼパン 塩酸塩の結晶を得た。(0.61 g、収率 81%)。エタノールより再
結晶して無色プリズム晶を得た。融点 196~200℃。

15 参考例 6 7

4-ヨードアニリン (10 g) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に 2 炭酸
ジ *tert*-ブチル (11 g) を加え、反応混合物を 16 時間加熱還流した。反応
液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エ
チルーヘキサン (1:4、容積比) 溶出部から、4-ヨードフェニルカルバミン
20 酸 *tert*-ブチルの結晶を得た。酢酸エチルーヘキサンより再結晶して無色プリ
ズム晶を得た。(10.7 g、収率 73%)。融点 148~149℃。

参考例 6 8

4-ニトロベンズアルデヒド (8.56 g) および亜りん酸エチル (7.81 g) の
混合液にトリエチルアミン (1.5 mL) を徐々に加えた。反応液を 1 時間かき
25 混ぜた後、酢酸エチルで希釈し、1 規定塩酸、水で順次洗浄した。有機層を
無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマト
グラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:1、容積比) 溶出部から、 α -
-ヒドロキシ-4-ニトロベンジルホスホン酸ジエチルの結晶を得た。酢酸
エチルーヘキサンより再結晶して黄色プリズム晶を得た。(4.62 g、収率

28%)。融点 94 ~ 95℃。

参考例 69

α-ヒドロキシ-4-ニトロベンジルホスホン酸ジエチル (1.42 g)、メタノール (30 mL) の混合溶液に 10%パラジウム-炭素 (0.14 g) を加え、大気圧の水素雰囲気下、室温にて 3 時間かき混ぜた。反応混合液からろ過によりパラジウム-炭素を除き、ろ液を濃縮して、4-アミノ-α-ヒドロキシベンジルホスホン酸ジエチルの固体を得た。(1.02 g、収率 80%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.18-1.34 (6H, m), 2.98 (1H, brs), 3.72 (2H, brs), 3.82-4.16 (4H, m), 4.87 (1H, d, J = 10Hz), 6.68 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.20-7.34 (2H, m).

参考例 70

α-ヒドロキシ-4-ニトロベンジルホスホン酸ジエチル (1.0 g)、クロロホルム (10 mL) の混合液に -7.8℃にてジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.4 mL) を加え、反応液を室温まで昇温した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を濃縮後、残留物を分取 HPLC を用いて精製を行って、4-[(ジエチルホスホノ)(フルオロ)メチル]ニトロベンゼン (0.1 g、収率 10%) を黄色油状物として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.22-1.42 (6H, m), 4.00-4.34 (4H, m), 5.86 (1H, dd, J = 45, 9Hz), 7.64 (2H, d, J = 7Hz), 8.28 (2H, d, J = 9Hz).

参考例 71

4-ニトロベンズアルデヒド (2.0 g)、オルトギ酸トリメチル (2 mL)、p-トルエンスルホン酸 (20 mg)、メタノール (20 mL) の混合溶液を 30 分加熱還流した。反応液を濃縮後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮した。残留物に亜りん酸トリエチル (2.12 g) およびジクロロメタン (30 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、-20℃にて三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (5.2 mL) を徐々に加え、室温にて終夜かき混ぜた。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、 α -メトキシ-4-ニトロベンジルホスホン酸ジエチル (3.8 g、収率 95%) を黄色油状物として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.20-1.30 (6H, m), 3.45 (3H, s), 4.02-4.20 (4H, m), 4.63 (1H, d, J = 17Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 8.24 (2H, d, J = 8.8 Hz).

5 参考例 7 2

α -メトキシ-4-ニトロベンジルホスホン酸ジエチル (3.7 g)、メタノール (50 mL) の混合溶液に 10% パラジウム-炭素 (0.5 g) を加え、大気圧の水素雰囲気下、室温にて終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除き、ろ液を濃縮して、4-アミノ- α -メトキシベンジルホスホン酸ジエチルの結晶を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶して黄色プリズム晶を得た。(2.0 g、収率 60%)。融点 100~101℃。

参考例 7 3

1-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエタノン (21.8 g)、シアン酸カリウム (20.8 g) および 2-プロパノール (100 mL) の混合溶液に酢酸 (18 mL) を室温で加えた。反応液を 30 分かき混ぜた後、水を加え、析出した結晶をろ取し、メタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶し、4-(3-クロロフェニル)オキサゾール-2(3H)-オン (6.7 g、収率 41%) の固体を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 7.15 (1H, s), 7.22-7.42 (4H, m), 10.54 (1H, brs).

20 参考例 7 4

4-(3-クロロフェニル)オキサゾール-2(3H)-オン (3.31 g) およびアセトニトリル (15 mL) 溶液に 0℃にて濃硫酸 (5.01 g) を徐々に加えた。反応液に 0℃にてアクリル酸メチル (3.05 mL) を加え室温で 5 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から 3-[4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル (3.0 g、63%) を油状物として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.71(2H, t, J = 7.5Hz), 2.98(2H, t, J = 7.5Hz), 3.61(3H, s), 7.24-7.50(4H, m).

参考例 7 4 と同様にして、参考例 7 5 ~ 7 7 の化合物を合成した。

5 参考例 7 5

3-[2-オキソ-4-フェニル-2, 3-ジヒドロ-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率 : 71%。無色プリズム晶

融点 166 ~ 167℃。(イソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶)

10 参考例 7 6

3-[2-オキソ-4-(4-メトキシフェニル)-2, 3-ジヒドロ-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収量 : 5.7 g (収率 : 42%) 淡黄色固体

15 NMR(CDCl₃) δ : 2.68(2H, t, J = 7Hz), 2.96(2H, t, J = 7Hz), 3.68(3H, s), 3.84(3H, s), 7.34-7.42(2H, m), 8.08-8.16(2H, m).

参考例 7 7

3-[2-オキソ-4-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロ-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収量 : 5.9 g (収率 : 65%) 固体

20 NMR(CDCl₃) δ : 2.70(2H, t, J = 7Hz), 2.97(2H, t, J = 7Hz), 3.68(3H, s), 7.10-7.20(2H, m), 7.40-7.50(2H, m).

参考例 7 8

25 3-[4-(3-クロロフェニル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル (3.0 g)、オキシ塩化リン (4 mL) 溶液にピリジン (0.86 mL) を室温にて徐々に加え、90℃で3時間かき混ぜた。反応液を冷却後、アセトニトリルを加え、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1, 容積比) 溶出部から 3-[2-クロロ-4-(3-クロロ

フェニル)－5－オキサゾリル]プロピオン酸メチル (2.3 g、72%) を油状物として得た。

NMR (CDCl₃) δ : 2.76 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.21 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.70 (3H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.66 (1H, s).

5

参考例 78 と同様にして、参考例 79～81 の化合物を合成した。

参考例 79

3－[2－クロロ－4－フェニル－5－オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率：63%。油状物

10 NMR (CDCl₃) δ : 2.74 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.22 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.69 (3H, s), 7.28-7.48 (3H, m), 7.58-7.66 (2H, m).

参考例 80

3－[2－クロロ－4－(4－メトキシフェニル)－5－オキサゾリル]プロピオン酸メチル

15 収率：12%。油状物

NMR (CDCl₃) δ : 2.73 (2H, t, J = 7 Hz), 3.18 (2H, t, J = 7Hz), 3.69 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.90-7.00 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m).

参考例 81

3－[2－クロロ－4－(4－フルオロフェニル)－5－オキサゾリル]プロピ

20 オン酸メチル

収率：72%。油状物

NMR (CDCl₃) δ : 2.76 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.21 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.70 (3H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.66 (1H, s).

参考例 82

25 3－[2－クロロ－4－(3－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]プロピオン酸メチル (2.31 g)、1H－ベンゾイミダゾール (1.82 g)、炭酸カリウム (3.19 g) およびN,N－ジメチルホルムアミド (12 mL) の混合物を120℃にて2時間かき混ぜた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃

縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から 3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(3-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.85 g, 63%) の固体を得た。

- 5 NMR(CDCl₃) δ : 2.86 (2H, t, J = 7Hz), 3.36 (2H, t, J = 7Hz), 3.73 (3H, s), 7.38-7.56 (4H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.76-7.82 (1H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 8.20-8.26 (1H, m), 8.57 (1H, s).

参考例 8 2 と同様にして、参考例 8 3 ~ 8 5 の化合物を合成した。

10 参考例 8 3

3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率 : 72%。固体

- 15 NMR(CDCl₃) δ : 2.85 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.36 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.72 (3H, s), 7.38-7.52 (5H, m), 7.76 (2H, d, J = 7Hz), 7.88 (1H, d, J = 7Hz), 8.26 (1H, d, J = 7Hz), 8.58 (1H, s).

参考例 8 4

3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

- 20 収率 : 61%。固体

NMR(CDCl₃) δ : 2.83 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.33 (2H, t, J = 7.5Hz), 3.72 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.02 (2H, d, J = 9Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 7.68 (2H, d, J = 9Hz), 7.87 (1H, d, J = 8Hz), 8.24 (1H, d, J = 8Hz), 8.57 (1H, s).

参考例 8 5

- 25 3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率 : 70%。固体

NMR(CDCl₃) δ : 2.85 (2H, t, J = 8Hz), 3.33 (2H, t, J = 8Hz), 3.72 (3H, s), 7.14-7.22 (2H, m), 7.38-7.50 (2H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.84-7.90 (1H, m),

8.20-8.26 (1H, m), 8.57 (1H, s).

参考例 8 6

- 3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.5 g)、4-tert-ブチルフェノール (0.9 g) および
5 N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合溶液に水素化ナトリウム (60% in オイル, 0.24 g) を加え、室温で 2 時間、70℃で更に 30 分かき混ぜた。反応液をメタノール (20 mL) で希釈し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、室温で 30 分かき混ぜた。反応液を水で希釈し、
10 2 規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、3-[2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (1.6 g、収率 80%) の結晶を得た。エタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 166~167℃。

参考例 8 7

- 15 3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (1.43 g)、シクロヘキシルメルカプタン (0.6 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合溶液を 100℃で 1.5 時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 2 規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次
20 洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(シクロヘキシルスルファニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (0.95 g、収率 52%) の結晶を得た。メタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 136~137℃。

参考例 8 8

- 25 3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (1.43 g)、1-メチルピペラジン (2.5 g) およびイソプロピルアルコール (20 mL) の混合溶液を 10 時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水で希釈し、2 規定塩酸水溶液で酸性にした後、析出した結晶をろ取り、エタノールから再結晶して、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メチル-

1-ピペラジニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (1.37 g、収率 70%) の無色プリズム晶を得た。融点 157~160℃。

参考例 89

3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (1.43 g)、2-メルカプト-4-メチルピリミジン 塩酸塩 (1.05 g)、炭酸カリウム (2.76 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合溶液を窒素雰囲気下、110℃で10時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、2規定塩酸水溶液で酸性にした後、析出した結晶をろ取し、メタノールから再結晶して、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-[(4-メチルピリミジン-2-イル)スルファニル]-5-オキサゾール]プロピオン酸 (1.65 g、収率 88%) の無色プリズム晶を得た。融点 174~175℃。

参考例 90

3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル (3.0 g)、イミダゾール (0.82 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合溶液に水素化ナトリウム (60% in オイル, 0.5 g) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応液を氷水に注ぎ、析出した結晶をろ取し、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.6 g、収率 80%) の結晶を得た。メタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 95~96℃。

参考例 91

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.6 g) およびパラホルムアルデヒド (37%水溶液, 4 mL) を封管中 100℃で16時間かき混ぜた。反応液を冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-酢酸エチル-メタノール (8:1:4, 容積比) 溶出部から、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-[2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]-5-オキサゾリル]

ル}プロピオン酸メチルを得た。このエステル体に2規定水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)およびメタノール(4 mL)を加え、80℃で10分かき混ぜた。反応液を水で希釈し、2規定塩酸水溶液で酸性にした後、析出した結晶をろ取し、メタノール-クロロホルムから再結晶して、3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[2-(ヒドロキシメチル)-1H-イミダゾール-1-イル]-5-オキサゾリル}プロピオン酸(0.65 g、収率38%)の無色プリズム晶を得た。融点171~173℃。

参考例92

1-プロピルメルカプタン(0.54 mL)のメタノール(20 mL)溶液にナトリウムメトキシド(1.1 g)を加え、次いで3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル(1.5 g)を加えて、加熱還流しながら、30分かき混ぜた。反応液を濃縮後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-アセトン(9:1、容積比)溶出部から、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-プロピルスルファニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチルを得た。このエステル体に2規定水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)およびメタノール(15 mL)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、2規定塩酸水溶液で酸性にした後、析出した結晶をろ取し、イソプロピルエーテルから再結晶して、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-プロピルスルファニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸(1.0 g、収率63%)の無色プリズム晶を得た。融点128~129℃。

参考例93

2-(メチルスルファニル)-1H-イミダゾール(1.09 g)、3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾール]プロピオン酸メチル(2.4 g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(24 mL)の混合物に水素化ナトリウム(60%inオイル, 0.4 g)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、3-{4-(4-クロロフェ

ニル) - 2 - [2 - (メチルスルファニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 5 - オキサゾリル} プロピオン酸メチル (1.9 g、収率 63%) の結晶を得た。メタノールから再結晶して薄茶色プリズム晶を得た。融点 88 ~ 89℃。

参考例 9 4

- 5 3 - {4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [2 - (メチルスルファニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 5 - オキサゾリル} プロピオン酸メチル (2.0 g) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に 0℃で、m - クロロ過安息香酸 (70% 純度、2.6 g) を加えた。反応液を室温で 1 時間かき混ぜた後、亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、
- 10 3 - {4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [2 - (メチルスルフォニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 5 - オキサゾリル} プロピオン酸メチル (1.65 g、収率 76%) の結晶を得た。メタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 112 ~ 113℃。

参考例 9 5

- 15 3 - {4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [2 - (メチルスルフォニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 5 - オキサゾリル} プロピオン酸メチル (1.4 g) の 1, 4 - ジオキサン (7 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 mL) を加え、室温で 30 分かき混ぜた。反応液を水で希釈し、2 規定塩酸水溶液で酸性にした後、析出した結晶をろ取し、メタノールから再結晶して、
- 20 3 - {4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - [2 - (メチルスルフォニル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル] - 5 - オキサゾリル} プロピオン酸 (1.22 g、収率 90%) の無色プリズム晶を得た。融点 166 ~ 167℃。

参考例 9 6

- 1 - (クロロアセチル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン (12.0 g) およびアセトアミド (34 g) の混合物を 135℃で 3.5 時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から、2 - メチル - 4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ

ナフタレン-2-イル) オキサゾール (9.57 g、収率 78%) の結晶を得た。ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 53 ~ 54 °C。

参考例 97

- 5 2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) オキサゾール (9.0 g) のジクロロメタン (90 mL) 溶液に臭素 (2.2 mL) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を室温で滴下した。反応液を室温で 30 分かき混ぜた後、飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、5-ブロモ-2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) オキサゾール (11.7 g、
10 収率 95%) の結晶を得た。エタノールから再結晶して無色板状結晶を得た。融点 97 ~ 98 °C。

参考例 98

- 15 5-ブロモ-2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) オキサゾール (11.0 g) およびテトラヒドロフラン (100 mL) の混合溶液に窒素雰囲気下、-78 °C で 1.6 規定 n-ブチルリチウムヘキサン溶液 (24 mL) を滴下した。反応液を -78 °C で 10 分かき混ぜた後、二酸化炭素ガスを反応液に 30 分間吹き込んだ。反応液を水に注ぎ、エーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、[2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-
20 テトラヒドロナフタレン-2-イル)-5-オキサゾリル]カルボン酸 (7.4 g、収率 76%) の結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して無色結晶を得た。融点 183 ~ 185 °C。

参考例 99

- 25 [2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)-5-オキサゾリル]カルボン酸 (6.0 g) のメタノール (120 mL) 溶液に濃硫酸 (6.0 mL) を加え、加熱還流しながら 18 分かき混ぜた。反応液を濃縮後、残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して[2

ーメチルー4ー(5, 6, 7, 8ーテトラヒドロナフタレンー2ーイル)ー5ーオキサゾリル]カルボン酸メチル(4.75 g、収率76%)の結晶を得た。エタノールから再結晶して無色結晶を得た。融点96~97℃。

参考例100

- 5 [2ーメチルー4ー(5, 6, 7, 8ーテトラヒドロナフタレンー2ーイル)ー5ーオキサゾリル]カルボン酸メチル(4.5 g)のジエチルエーテル(90 mL)溶液に0℃で水素化アルミニウムリチウム(0.63 g)を加えた。反応液を室温で30分かき混ぜた後、水(3.2 mL)を加え、析出した固体をろ過で除いた。ろ液を濃縮し、得られた固体をイソプロピルエーテルで洗浄して、[2
- 10 ーメチルー4ー(5, 6, 7, 8ーテトラヒドロナフタレンー2ーイル)ー5ーオキサゾリル]メタノール(3.63 g、収率90%)の結晶を得た。エタノールから再結晶して無色結晶を得た。融点132~133℃。

参考例101

- [2ーメチルー4ー(5, 6, 7, 8ーテトラヒドロナフタレンー2ーイル)ー5ーオキサゾリル]メタノール(3.3 g)の(40 mL)溶液に0℃で塩化チ
- 15 オニル(1.5 mL)を加えた。反応液を室温で15分かき混ぜた後、濃縮した。残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して油状物を得た。
- 2ークロロアセト酢酸エチル(2.68 g)およびN, Nージメチルホルムアミド(40 mL)の混合溶液に0℃で水素化ナトリウム(60%in オイル, 0.6
- 20 g)を加え、5分かき混ぜた。この反応液に、室温で前述した油状物のN, Nージメチルホルムアミド(10 mL)溶液を加え、室温で2.5時間かき混ぜた。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をエタノール(30
- 25 mL)で希釈し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(16 mL)を0℃に加え、20分かき混ぜた。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を2規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。析出した結晶をろ取し、エタノールから再結晶して、2ークロロー3ー[2ーメチ

ルー 4- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -5-オキサゾリル]プロピオン酸 (3.93 g、収率 91%) を無色プリズム晶として得た。融点 141~142℃。

参考例 102

- 5 2-クロロ-3-[2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -5-オキサゾリル]プロピオン酸 (3.2 g) の酢酸 (30 mL) 溶液に 90℃で亜鉛粉末 (3.25 g) を加え、90℃で 15 分かき混ぜた。不溶物をろ過で除き、ろ液を濃縮した。残留物に水を加え、析出した結晶をろ取し、メタノールから再結晶して、3-[2-メチル-4-(5, 6, 7, 8-
10 テトラヒドロナフタレン-2-イル) -5-オキサゾリル]プロピオン酸 (2.25 g、収率 79%) を無色プリズム晶として得た。融点 135~136℃。

参考例 103

- 2, 4-ジブromo-1-フェニルブタン-1-オン (30.6 g) およびアセト
アミド (47.2 g) の混合物を 130℃で 1 時間かき混ぜた。反応液を氷水に注
15 ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン (1:4、容積比) 溶出部から酢酸 2-
(2-メチル-4-フェニル-5-オキサゾリル)エチル (16.6 g、収率 68%) を油状物として得た。この油状物 (16.6 g) のメタノール (40 mL)
20 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (40 mL) を加えた。室温で 30 分かき混ぜた後、濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物 (10.5 g) をクロロホルム (100 mL) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) を加え、0℃で塩化チオニル (11.4 mL) を滴下した。反応液を加熱還流しながら 30 分かき混
25 ぜた後、濃縮した。残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、5-(2-クロロエチル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール (11.0 g、収率 97%) を油状物として得た。この油状物 (9.8 g) をアセトン (150 mL) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (12.3 g) を加え、26 時間加熱還流した。

- 反応液を濃縮後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、5-(2-ヨードエチル)-2-メチル-4-フェニルオキサゾール (11.5 g、収率 83%) を油状物として得た。この油状物 (11.5 g) をジメチルスルホキシド (20 mL) に溶解し、シアン化ナトリウム (2.16 g) のジメチルスルホキシド (80 mL) 溶液に室温で滴下した。反応液を室温で 2 時間かき混ぜた後、氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から 3-(2-メチル-4-フェニル-5-オキサゾリル) プロピオニトリル (3.3 g、収率 42%) を油状物として得た。この油状物 (3.0 g) にベンズアルデヒド (7.5 g) および塩化亜鉛 (0.78 g) を加え、170℃で 5 時間かき混ぜた。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル-ヘキサン (3:7, 容積比) 溶出部から 3-[4-フェニル-2-((E)-2-フェニルエテニル)-5-オキサゾリル] プロピオニトリル (1.45 g、収率 34%) の結晶を得た。メタノールから再結晶して薄茶色結晶を得た。融点 117~118℃。
- 20 参考例 104
- 3-[4-フェニル-2-((E)-2-フェニルエテニル)-5-オキサゾリル] プロピオニトリル (1.3 g) のエタノール (18 mL) 溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (9 mL) を加え、加熱還流しながら 5 時間かき混ぜた。反応液を冷却後、水を加え、2 規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。析出した結晶をろ取し、エタノールから再結晶して、3-[4-フェニル-2-((E)-2-フェニルエテニル)-5-オキサゾリル] プロピオン酸 (0.9 g、収率 65%) の無色プリズム晶を得た。融点 138~139℃。

参考例 105

- 4-フェニル-2、5-ジメチルオキサゾール (6.21 g)、N-ブロモこはく酸イミド (5.34 g)、アゾビスイソブチロニトリル (0.25 g)、四塩化炭素 (90 mL) の混合物を加熱還流しながら 15 分かき混ぜた。反応液を冷却後、
5 水、飽和重曹水、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をエタノールから再結晶して、5-ブロモメチル-4-フェニル-2-メチルオキサゾール (6.73 g、収率 78%) の無色結晶を得た。融点 75~76℃。

参考例 106

- 10 2-メチルマロン酸ジエチル (3.13 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に 0℃ で水素化ナトリウム (60% in オイル, 0.6 g) を加え、5 分かき混ぜた。反応液に 5-ブロモメチル-4-フェニル-2-メチルオキサゾール (3.78 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液を加えた。反応液を 30 分かき混ぜた後、氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。
15 有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をエタノール (15 mL) で希釈し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を 0℃ で加え、更に 1.5 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 2 規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄し、
20 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をピリジン (30 mL) に溶解し、加熱還流しながら 4 時間かき混ぜた。反応液を濃縮後、エタノール (15 mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、更に 1 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 2 規定塩酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、
25 飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、析出した結晶をろ取し、イソプロピルエーテルから再結晶して、2-メチル-3-(4-フェニル-2-メチル-5-オキサゾリル)プロピオン酸 (2.25 g、収率 61%) の結晶を得た。融点 109~110℃。

参考例 107

- ジイソプロピルアミン (2.02 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に 1.6 規定 *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (12.5 mL) を 0℃ で滴下した。反応液を 10 分かき混ぜた後、イソ酪酸 (0.88 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を加えた。反応液を更に 30 分かき混ぜた後、5-ブロモメチル-4-(4-クロロフェニル)-2-メチルオキサゾール (2.52 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を加えた。反応液を 1 時間かき混ぜた後、水を加え、濃縮し、残留物をジエチルエーテルで洗浄した。水層を 2 規定塩酸水溶液で酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を 10% 塩酸メタノール溶液 (30 mL) に溶解し、加熱還流しながら 1.5 時間かき混ぜた。反応液を濃縮後、飽和重曹水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル-ヘキサン (3:7, 容積比) 溶出部から油状物を得た。この油状物をエタノール (5 mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、80℃ で 15 分かき混ぜた。反応液を 2 規定塩酸水溶液で酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。析出した結晶をろ取し、イソプロピルエーテルから再結晶して、2, 2-ジメチル-3-(2-メチル-4-フェニル-5-オキサゾリル) プロピオン酸 (1.0 g、収率 39%) の結晶を得た。融点 129~130℃。

参考例 108

- 1-(4-クロロフェニル)プロパン-1-オン (6.5 g) のジクロロメタン (60 mL) 溶液に臭素 (2.0 mL) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を室温に加えた。反応液を濃縮後、残留物に 1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド (5.44 g) を加え、130℃ で 3 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: アセトン-ヘキサン (1:9, 容積比)) で精製した。得られた油状物に

ヨウ素 (7.0 g)、N-ブロモコハク酸イミド (4.3 g)、アゾビスイソブチロニトリル (0.2 g) および四塩化炭素 (70 mL) を加え、30 分加熱還流した。固体をろ過で除き、ろ液を濃縮して油状物を得た。2-クロロアセト酢酸エチル (1.65 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合溶液に 0℃で水素化ナトリウム (60% in オイル, 0.4 g) を加え、10 分間かき混ぜた。反応液に、前述した油状物を加え、更に 1 時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をエタノール (10 mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 mL) を加え、更に 1 時間かき混ぜた。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 2 規定塩酸水溶液で酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸 (10 mL) で希釈し、90℃で亜鉛粉末 (0.68 g) を加え、90℃で 15 分かき混ぜた。不溶物をろ過で除き、ろ液を濃縮した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: アセトン-ヘキサン (1:4, 容積比)) で精製し、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチルシクロヘキシル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (0.65 g, 収率 5%) の結晶を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 138~139℃。

参考例 109

3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.50 g)、1H-インダゾール (1.18 g)、炭酸カリウム (1.38 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を 120℃で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、乾燥後、テトラヒドロフラン (20 mL)、エタノール (20 mL) の混合溶媒に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を 1 規定塩酸水溶液で酸性にし、

酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた結晶をイソプロピルエーテルでろ取し、乾燥して3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸(824mg、収率45%)を淡黄色プリズム晶として得た。融点204~205℃。

参考例110

3, 4-(メチレンジオキシ)安息香酸(3.24g)、塩化オキサリル(2.97g)、N, N-ジメチルホルムアミド(0.1mL)、テトラヒドロフラン(80mL)の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、
10 残留物をピリジン(50mL)に溶解した。この溶液に、5-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-5-オキソペンタン酸メチル(5.0g)のピリジン(25mL)溶液を0℃で加えた。室温で1.5時間かき混ぜた後、反応混合物を1N塩酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
15 濃縮して黄色油状物を得た。この油状物を酢酸(100mL)に溶解し、酢酸アンモニウム(7.52g)を加え、加熱還流しながら2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮して水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ヘキサン-酢
20 酸エチル(4:1)溶出部から、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-[3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル]-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル(1.59g、21%)の無色粉末を得た。メタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点123~124℃。

25 参考例110と同様にして、参考例111~122の化合物を合成した。

参考例111

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-ナフチル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率: 44%。無色プリズム晶。融点76~77℃。(イソプロピルエーテ

ルーヘキサンより再結晶)

参考例 1 1 2

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

5 収率: 36%。油状物

NMR(CDCl₃) δ: 2.42-2.80(4H, m), 3.70(3H, s), 4.02(3H, s), 6.11(1H, dd, J = 9, 4Hz), 7.10-7.20(1H, m), 7.32-7.40(2H, m), 7.42-7.54(3H, m), 7.66-7.72(1H, m), 8.02-8.10(2H, m).

参考例 1 1 3

10 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率: 36%。無色プリズム晶。

融点 132~133℃。(イソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶)

参考例 1 1 4

15 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インダゾール-3-イル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率: 7%。無色プリズム晶。

融点 180~181℃。(イソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶)

参考例 1 1 5

20 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2,3-ジクロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率: 23%。無色プリズム晶。

融点 92~93℃。(イソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶)

参考例 1 1 6

25 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-シクロヘキシル-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率: 65%。黄色油状物。

NMR(CDCl₃) δ: 1.25-1.85(8H, m), 2.05-2.1(2H, m), 2.71(2H, t, J=8Hz), 3.17(2H, t, J=8Hz), 3.68(3H, s), 7.37(2H, d, J=8.5Hz), 7.59(2H, d, J=8.5Hz).

参考例 1 1 7

3-[2-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率：41%。黄色油状物。

5. NMR(CDCl₃) δ: 2.68(2H, t, J=8Hz), 3.15(2H, t, J=8Hz), 3.62(3H, s), 4.11(2H, s), 7.25-7.35(5H, m), 7.37(2H, d, J=8.5Hz), 7.59(2H, d, J=8.5Hz).

参考例 1 1 8

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

- 10 収率：51%。無色プリズム晶、融点97~98℃（酢酸エチル-ヘキサンから再結晶）。

参考例 1 1 9

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-ナフチル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

- 15 収率：47%。無色プリズム晶、融点120~121℃（酢酸エチル-ヘキサンから再結晶）。

参考例 1 2 0

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-チエニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

- 20 収率：37%。無色プリズム晶、融点66~67℃（ヘキサンから再結晶）。

参考例 1 2 1

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率：53%。無色プリズム晶、融点83~84℃（メタノールから再結晶）。

25 参考例 1 2 2

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-プロピル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル

収率：62%。黄色油状物。

NMR(CDCl₃) δ: 1.01(3H, t, J=7.5Hz), 1.75-1.85(2H, m), 2.72(2H, t, J=8Hz),

2.73 (2H, t, J=7.5Hz), 3.18 (2H, t, J=8Hz), 3.68 (3H, s), 7.38 (2H, d, J=8.5Hz), 7.59 (2H, d, J=8.5Hz).

参考例 1 2 3

- 5 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-[3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル]-5-オキサゾリル]プロピオン酸メチル (1.29 g) 水酸化カリウム (0.44 g)、メタノール (20 mL)、テトラヒドロフラン (15 mL) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-[3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル]-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (1.22 g, 98%) の無色粉末を得た。
- 10 酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 199~200℃。

参考例 1 2 3 と同様にして、参考例 1 2 4~1 4 3 の化合物を合成した。

15 参考例 1 2 4

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-チアゾリル]プロピオン酸エチル

収率：88%。淡黄色プリズム晶、融点 81~82℃ (アセトン-ヘキサンより再結晶)。

20 参考例 1 2 5

3-[4-(3, 4-ジクロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオン酸

収率：98%。淡黄色プリズム晶、融点 197~198℃ (アセトン-ヘキサンより再結晶)。

25 参考例 1 2 6

6-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]ヘキサン酸

収率：79%。無色プリズム晶、融点 123~124℃ (エタノール-ヘキサンより再結晶)。

参考例 1 2 7

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

5 収率：91%。無色プリズム晶、融点233~234℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

参考例 1 2 8

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-シクロヘキシル-5-オキサゾリル]プロピオン酸

10 収率：98%。無色プリズム晶、融点150~151℃（酢酸エチル-ヘキサンから再結晶）。

参考例 1 2 9

3-[2-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

15 収率：98%。無色プリズム晶、融点175~176℃（酢酸エチルから再結晶）。

参考例 1 3 0

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

20 収率：93%。無色プリズム晶、融点162~163℃（酢酸エチル-ヘキサンから再結晶）。

実施例 1 3 1

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-ナフチル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

25 収率：97%。無色プリズム晶、融点167~168℃（酢酸エチル-ヘキサンから再結晶）。

参考例 1 3 2

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-チエニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

収率：94%。無色プリズム晶、融点160~161℃（酢酸エチル-ヘキ

サンから再結晶)。

参考例 1 3 3

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-オキ
サゾリル]プロピオン酸

- 5 収率：93%。無色プリズム晶、融点152～153℃（エタノールから再結晶）。

参考例 1 3 4

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-プロピル)-5-オキサゾール
プロピオン酸

- 10 収率：84%。無色プリズム晶、融点150～151℃（エタノールから再結晶）。

参考例 1 3 5

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-ナフチル)-5-オキサゾリル]
プロピオン酸

- 15 収率：89%。無色プリズム晶
融点154～155℃。（イソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶）

参考例 1 3 6

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-
2-イル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

- 20 収率：91%、無色プリズム晶
融点195～196℃。（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）

参考例 1 3 7

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-
3-イル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

- 25 収率：98%。無色プリズム晶
融点209～210℃。（イソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶）

参考例 1 3 8

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インダゾール-3-イル)-
5-オキサゾリル]プロピオン酸

収率：80%、無色プリズム晶

融点214~216℃。(イソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶)

参考例139

5 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2,3-ジクロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

収率：90%。無色プリズム晶

融点166~167℃。(イソプロピルエーテル-ヘキサンより再結晶)

参考例140

10 2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(3-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸

収率：71%。淡黄色固体

NMR(CDCl₃) δ : 2.91(2H, t, J = 7.5Hz), 3.37(2H, t, J = 7.5Hz), 7.32-7.52(4H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.79(1H, s), 7.87(1H, d, J = 8Hz), 8.27(1H, d, J = 8.5Hz), 8.62(1H, s).

15 参考例141

3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオン酸

収率：91%。固体

20 NMR(CDCl₃) δ : 2.89(2H, t, J = 7.5Hz), 3.38(2H, t, J = 7.5Hz), 7.34-7.56(5H, m), 7.76(2H, d, J = 8Hz), 7.86(1H, d, J = 7.5Hz), 8.28(1H, d, J = 7.5Hz), 8.64(1H, s).

参考例142

3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

25 収率：81%、淡黄色固体

NMR(CDCl₃) δ : 2.88(2H, t, J = 7Hz), 3.35(2H, t, J = 7Hz), 3.87(3H, s), 7.02(2H, d, J = 9Hz), 7.34-7.52(2H, m), 7.69(2H, d, J = 9Hz), 7.86(1H, d, J = 8Hz), 8.27(1H, d, J = 8Hz), 8.62(1H, s).

参考例143

3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

収率：70%。淡黄色固体

5 NMR(CDC_l₃) δ : 2.89(2H, t, J = 7Hz), 3.35(2H, t, J = 7Hz), 7.10-7.24(2H, m), 7.36-7.52(2H, m), 7.68-7.80(2H, m), 7.86(1H, d, J = 7Hz), 8.26(1H, d, J = 7.5Hz), 8.63(1H, s).

参考例 144

3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (1.0 g)、1-フェニルピペラジン (2.27 g)、炭酸カリウム (2.42 g)、N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) の混合物を 100℃ で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-クロロホルム-メタノール (10:10:1、体積比) 溶出部から、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (0.76 g、収率 53%) の粉末を得た。酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 177~178℃。

15

参考例 144 と同様にして、参考例 145 および 146 の化合物を合成した。

20

参考例 145

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-ピリミジニルスルファニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

収率：76%。無色プリズム晶、融点 198~199℃ (酢酸エチルから再結晶)。

25

参考例 146

3-[2-(N-ベンジルアミノ)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

収率：86%。無色プリズム晶、融点 178~179℃ (酢酸エチル-ヘキ

サンから再結晶)。

参考例 147

4-(4-クロロフェニル)-2-フェニルオキサゾール (14.43 g)、
オキシ塩化りん (12.97 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL)
5 の混合物を 90℃ で 1.5 時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、析出
した固体をろ取し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥して、
得られた結晶をアセトン-ヘキサンから再結晶することで、4-(4-クロロ
フェニル)-2-フェニル-5-オキサゾールカルボアルデヒド (7.90 g、
49%) を黄色プリズム晶として得た。

10 NMR(CDCl₃) δ: 7.45-7.65 (5H, m), 8.10 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.2-8.25 (2H, m),
10.03 (1H, s).

この化合物 (3.95 g)、マロン酸 (2.90 g)、ピペリジン (0.36 g)、
ピリジン (80 mL) の混合物を 100℃ で 8 時間かき混ぜた。反応
混合物を氷水に注ぎ、1 N 塩酸水溶液で酸性として、酢酸エチルで抽出した。
15 有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃
縮して (2E)-3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサ
ゾリル]プロペン酸 (4.36 g、96%) を黄色粉末として得た。酢酸エ
チルから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点 255~257℃。

参考例 148

20 5-(4-クロロフェニル)-5-オキソペンタン酸エチル (30 g) をジ
エチルエーテル (300 mL) に溶解し、臭素 (6.55 g) を室温で滴下
した。反応混合物に亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、炭酸水素ナトリウム水
溶液で中和した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留
物をエタノール (200 mL) に溶解し、チオ尿素 (8.85 g)、酢酸ナ
25 トリウム (14.3 g) を加え、加熱還流しながら 2 時間かき混ぜた。反応
混合物を水に注ぎ、析出する固体をろ取し、3-[2-アミノ-4-(4-
クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]プロピオン酸エチル (3
0.2 g、80%) を無色粉末として得た。

NMR(CDCl₃) δ: 1.24 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.58 (2H, t, J=7 Hz), 3.08 (2H, t, J=7 Hz),

4.13 (2H, q, J=7.5Hz), 4.97 (2H, s), 7.3-7.5 (4H, m).

この化合物 (30 g) をテトラヒドロフラン (300 ml) - エタノール (150 ml) 混合溶媒に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液を 0℃ で加え、60℃ で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1 規定塩酸を加え、析出する固体をろ取し、3-[2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]プロピオン酸 (25.9 g, 94%) を黄色粉末として得た。エタノールから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点 116~118℃。

参考例 149

4-(4-クロロフェニル)-5-[3-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル)-3-オキソプロピル]-1,3-チアゾール-2-アミン

参考例 148 と同様にして、表題化合物を製造した。

収率: 22%。無色プリズム晶、融点 220~222℃ (エタノール-ジイソプロピルエーテルから再結晶)。

15 実施例 1

3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (0.50 g)、塩化オキサリル (0.27 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.1 ml)、テトラヒドロフラン (15 ml) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.21 g)、4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル (0.37 g) を加えた。室温で 1.5 時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮して無色粉末を得た (0.80 g)。エタノールから再結晶して 3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミドを無色プリズム晶として得た (660 mg, 74%)。融点 137~138℃。

実施例 1 と同様にして、実施例 2~60 の化合物を合成した。

実施例 2

3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

- 5 収率：22%。無色プリズム晶、融点172~173℃（エタノールより再結晶）。

実施例 3

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

- 10 収率：10%。淡黄色プリズム晶、融点158~159℃（エタノールより再結晶）。

実施例 4

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

- 15 収率：33%。無色プリズム晶、融点173~174℃（エタノールより再結晶）。

実施例 5

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

- 20 収率：63%。無色プリズム晶、融点159~160℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例 6

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-モルホリニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

- 25 収率：76%。淡黄色プリズム晶、融点186~187℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例 7

3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[(4-メチルフェニル)スルファニル]-5-オキサゾリル}-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

5 収率：99%。黄色油状物。

NMR(CDCI₃) δ: 1.23(6H, t, J = 7Hz), 2.35(3H, s), 2.71(2H, t, J = 8.5Hz), 3.09(2H, d, J = 22Hz), 3.22(2H, d, J = 8.5Hz), 3.95-4.05(4H, m), 7.16(2H, d, J = 8 Hz), 7.15-7.2(2H, m), 7.35-7.4(2H, m), 7.36(2H, d, J = 8.5Hz), 7.46(2H, d, J = 8Hz), 7.61(2H, d, J = 8.5Hz), 8.00(1H, s)。

10 実施例 8

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

収率：47%。淡黄色プリズム晶、融点265~266℃(クロロホルム-エタノールより再結晶)。

15 実施例 9

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-モルホリニル)-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

収率：70%。無色プリズム晶、融点180~181℃(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

20 実施例 10

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-[(4-メチルフェニル)スルファニル]-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

収率：50%。無色プリズム晶、融点155~156℃(酢酸エチルより再結晶)。

25 実施例 11

N-(4-{[ビス(エチルアミド)ホスホリル]メチル}フェニル)-3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

収率：44%。無色プリズム晶、融点122~123℃(酢酸エチル-ヘキ

サンより再結晶)。

実施例 1 2

3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[3, 4-(メチレンジオキシ)フェニ
ル]-5-オキサゾリル}-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロ
5 ピオンアミド

収率: 84%。無色プリズム晶、融点 155~156℃ (酢酸エチル-ヘキ
サンより再結晶)。

実施例 1 3

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-シクロヘキシル-5-オキサゾリル]
10 -N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率: 76%。無色プリズム晶、融点 133~134℃ (酢酸エチル-ヘキ
サンより再結晶)。

実施例 1 4

3-[2-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-
15 [4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率: 76%。無色プリズム晶、融点 161~162℃ (酢酸エチル-ヘキ
サンより再結晶)。

実施例 1 5

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4, 5-ジメチル-1-イミダゾリ
20 ル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロ
ピオンアミド

収率: 58%。無色プリズム晶、融点 179~180℃ (酢酸エチル-ヘキ
サンより再結晶)。

実施例 1 6

3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[3, 4-(メチレンジオキシ)フェニ
25 ル]-5-オキサゾリル}プロピオンアミド

収率: 84%。無色プリズム晶、融点 210~211℃ (酢酸エチルより再
結晶)。

実施例 1 7

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-シクロヘキシル-5-オキサゾリル]
プロピオンアミド

収率：70%。無色プリズム晶、融点142~143℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

5 実施例 18

3-[2-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピ
オンアミド

収率：74%。無色プリズム晶、融点169~170℃（酢酸エチル-ヘキ
サンより再結晶）。

10 実施例 19

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4,5-ジメチル-1-イミダゾリ
ル)-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

収率：50%。無色プリズム晶、融点232~233℃（酢酸エチル-ヘキ
サンより再結晶）。

15 実施例 20

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-5-オキ
サゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミ
ド

20 収率：19%。無色プリズム晶、融点148~149℃（酢酸エチル-ヘキ
サンより再結晶）。

実施例 21

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-ナフチル)-5-オキサゾリル]
-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

25 収率：76%。無色プリズム晶、融点191~192℃（エタノールより再
結晶）。

実施例 22

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-チエニル)-5-オキサゾリル]
-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：77%。無色プリズム晶、融点164~165℃（酢酸エチル-ヘキ

サンより再結晶)。

実施例 2 3

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

- 5 収率：22%。無色プリズム晶、融点212~213℃(酢酸エチルより再結晶)。

実施例 2 4

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-ナフチル)-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

- 10 収率：84%。無色プリズム晶、融点206~207℃(酢酸エチルより再結晶)。

実施例 2 5

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-チエニル)-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

- 15 収率：78%。無色プリズム晶、融点226~227℃(エタノールより再結晶)。

実施例 2 6

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

- 20 収率：85%。無色プリズム晶、融点141~142℃(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例 2 7

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

- 25 収率：64%。無色プリズム晶、融点108~109℃(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。

実施例 2 8

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メトキシフェニル)-5-オキ

サゾリル]プロピオンアミド

収率：72%。無色プリズム晶、融点215～216℃（酢酸エチルより再結晶）。

実施例29

5 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

収率：74%。無色プリズム晶、融点150～151℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例30

10 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：70%。黄色油状物。

15 NMR(CDC_l₃) δ: 1.22(6H, t, J = 7Hz), 2.72(2H, t, J = 7.5Hz), 3.09(2H, d, J = 22Hz), 3.2-3.3(6H, m), 3.64(4H, t, J = 5Hz), 3.95-4.05(4H, m), 6.9-7.0(3H, m), 7.2-7.45(8H, m), 7.59(2H, d, J = 8.5Hz), 7.91(1H, s)。

実施例31

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

20 収率：68%。無色プリズム晶、融点187～188℃（酢酸エチルより再結晶）。

実施例32

25 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-ピリミジニルスルファニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：70%。無色プリズム晶、融点146～147℃（酢酸エチルより再結晶）。

実施例33

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-ピリミジニルスルファニル)-

5-オキサゾリル]プロピオンアミド

収率：78%。無色プリズム晶、融点194～195℃（エタノールより再結晶）。

実施例34

- 5 3-[2-(ベンジルアミノ)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：21%。無色プリズム晶、融点156～157℃（酢酸エチルより再結晶）。

実施例35

- 10 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-ピリジニルスルファニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：72%。無色プリズム晶、融点146～147℃（酢酸エチルより再結晶）。

15 実施例36

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-ピリジニルスルファニル)-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

収率：67%。無色プリズム晶、融点162～163℃（酢酸エチルより再結晶）。

20 実施例37

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェノキシ-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：76%。無色プリズム晶、融点149～150℃（酢酸エチルより再結晶）。

25 実施例38

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェノキシ-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

収率：60%。無色プリズム晶、融点139～140℃（酢酸エチルより再結晶）。

実施例 39

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-{4-[(5,5-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

- 5 収率：62%。無色プリズム晶、融点193~194℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例 40

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

- 10 収率：18%。無色プリズム晶、融点224~225℃（クロロホルム-エタノールより再結晶）。

実施例 41

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-(3-ピリジニル)プロピオンアミド

- 15 収率：80%。無色プリズム晶、融点204~205℃（クロロホルム-エタノールより再結晶）。

実施例 42

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]プロピオンアミド

- 20 収率：73%。無色プリズム晶、融点198~200℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例 43

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

- 25 収率：79%。無色プリズム晶、融点207~208℃（クロロホルム-エタノールより再結晶）。

実施例 44

3-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-

5-オキサゾリル]-N-(4-{[(メチルアミノ)スルフォニル]メチル}フェニル)プロピオンアミド

収率：54%。無色プリズム晶、融点224~225℃（テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルより再結晶）。

5 実施例45

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-チアゾリル]-N-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]プロピオンアミド

収率：91%。無色プリズム晶、融点177~178℃（酢酸エチルより再結晶）。

10 実施例46

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-チアゾリル]プロピオンアミド

収率：71%。無色プリズム晶、融点175~176℃（酢酸エチルより再結晶）。

15 実施例47

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド

収率：73%。無色プリズム晶、融点152~153℃（酢酸エチル-エタノールより再結晶）。

20 実施例48

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-{4-[2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル]メチル}フェニル}ブタナミド

収率：50%。無色プリズム晶、融点224~225℃（クロロホルム-エタノールより再結晶）。

25

実施例49

N-エチル-4-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]ブタナミド

収率：78%。無色プリズム晶、融点127~128℃（酢酸エチルより再

結晶)。

実施例 5 0

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ブタナミド

- 5 収率：74%。無色プリズム晶、融点170～171℃（酢酸エチルより再結晶）。

実施例 5 1

1-{4-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]ブタノイル}-4-フェニルピペラジン

- 10 収率：30%。無色プリズム晶、融点104～105℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例 5 2

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]ブタナミド

- 15 収率：75%。無色プリズム晶、融点168～169℃（酢酸エチルより再結晶）。

実施例 5 3

2-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]アセトアミド

- 20 収率：41%。無色プリズム晶、融点173～174℃（エタノールより再結晶）。

実施例 5 4

(2E)-3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロペンアミド

- 25 収率：70%。淡黄色プリズム晶、融点204～206℃（エタノールより再結晶）。

実施例 5 5

(2E)-3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]プロペンアミド

収率：72%。無色プリズム晶、融点240～241℃（酢酸エチル－ヘキサンより再結晶）。

実施例56

(2E)－3－[4－(4－クロロフェニル)－2－フェニル－5－オキサゾリル]－N－[4－(エトキシカルボニル)フェニル]プロペンアミド

収率：98%。無色プリズム晶、融点135～140℃（酢酸エチルより再結晶）。

実施例57

3－[4－(4－クロロフェニル)－2－フェニル－5－オキサゾリル]－N－[4－(ジメチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：74%。無色プリズム晶、融点153～154℃（エタノール－ヘキサンより再結晶）。

実施例58

3－[4－(4－クロロフェニル)－2－フェニル－5－オキサゾリル]－N－{4－[(2－オキシド－1, 3, 2－ジオキサホスフィナン－2－イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

収率：77%。無色プリズム晶、融点177～178℃（エタノール－ヘキサンより再結晶）。

実施例59

3－[4－(4－クロロフェニル)－2－フェニル－5－チアゾリル]－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：89%。無色プリズム晶、融点164～165℃（ジクロロメタン－イソプロピルエーテルより再結晶）。

実施例60

3－[4－(4－クロロフェニル)－2－フェニル－5－チアゾリル]－N－[4－(ジエチルホスホノ)フェニル]プロピオンアミド

収率：83%。無色プリズム晶、融点186～187℃（ジクロロメタン－イソプロピルエーテルより再結晶）。

実施例61

4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾールプロピオン酸
(500mg)、トリエチルアミン(230mg)、テトラヒドロフラン(1
0ml)の混合物に-40℃でクロロ炭酸エチル(250mg)を加え、1
時間かきまぜた後、4-アミノフェニルホスホン酸ジエチル(420mg)
5 を加え、室温で5時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽
出、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル-クロロホルム
(1:1、体積比)溶出部から3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェ
ニル-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]プロ
10 ピオンアミド(295mg、収率36%)を無色プリズム晶として得た。融
点139~140℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテルより再結晶)。

実施例62

実施例61と同様にして、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-
5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピ
15 オンアミドを合成した。収率:95%。無色プリズム晶、融点143~14
4℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテルより再結晶)。

実施例63

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-
[4-(エトキシカルボニル)フェニル]プロピオンアミド(0.70g)、
20 水酸化カリウム(0.26g)、エタノール(20ml)、テトラヒドロフ
ラン(10ml)の混合物を室温で5時間、さらに50℃で3時間かきまぜ
た。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。
酢酸エチル層を水、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥後、濃縮して無色粉末を得た。クロロホルム-エタノールから再結晶して
25 4-({3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]
プロパノイル}アミノ)安息香酸を無色プリズム晶として得た(0.51g、
75%)。融点243~244℃

実施例63と同様にして、実施例64および65の化合物を合成した。

実施例 6 4

4-({3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-チアゾリル]プロパノイル}アミノ)安息香酸

5 収率：95%。無色プリズム晶、融点294~295℃（クロロホルム-エタノールから再結晶）。

実施例 6 5

4-({(2E)-3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]プロペノイル}アミノ)安息香酸

10 収率：40%。無色プリズム晶、融点275~276℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例 6 6

4-({3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]プロパノイル}アミノ)安息香酸 (0.30g)、塩化オキサリル (0.10g)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.1ml)、テトラヒドロフラン
15 (10ml) の混合物を室温で1時間かきまぜた。反応混合物を濃縮し、残留物をテトラヒドロフラン (15ml) に溶解し、25%アンモニア水 (3ml) を加え、室温で1.5時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮して無色粉末を得た (0.27g)。
20 クロロホルム-エタノールから再結晶して4-({3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]プロパノイル}アミノ)ベンズアミドを無色プリズム晶として得た (0.15g, 50%)。融点268~269℃

25 実施例 6 6 と同様にして、実施例 6 7 および 6 8 の化合物を合成した。

実施例 6 7

4-({3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-チアゾリル]プロパノイル}アミノ)ベンズアミド

収率：55%。無色プリズム晶、融点300℃以上（分解）（テトラヒドロ

フランから再結晶)。

実施例 6 8

4-({(2E)-3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキ
サゾリル]プロペノイル}アミノ)ベンズアミド

- 5 収率：54%。無色プリズム晶、融点274~275℃(エタノールより再結晶)。

実施例 6 9

- 4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル(0.73g)、2-(1H-ベン
ズイミダゾール-1-イル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-
10 5-オキサゾールプロピオン酸(0.85g)、1-ヒドロキシ-1H-1,
2, 3-ベンゾトリアゾール・水和物(0.46g)、塩酸1-エチル-3
-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(0.56g)およびN,
N-ジメチルホルムアミド(20ml)の混合物を室温で16時間かき混ぜ
た。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩
15 酸、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し
た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘ
キサン(2:1, 容積比)溶出部から、3-{2-(1H-ベンズイミダゾー
ル-1-イル)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-オキサゾ
リル}-N-[(4-ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド(0.
20 70g, 収率52%)を無色結晶として得た。アセトン-イソプロピルエー
テルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点208~209℃。

実施例 6 9と同様にして、実施例 7 0~2.2 3の化合物を合成した。

実施例 7 0

- 25 3-[4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチル
ホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：92%。無色プリズム晶、融点130~131℃(酢酸エチル-ヘキ
サンより再結晶)。

実施例 7 1

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾリル]-N-(2-メトキシフェニル)プロピオンアミド

収率：90%。無色プリズム晶、融点153~154℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

5 実施例72

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[3-(ジエチルホスホノ)プロピル]プロピオンアミド

10 収率：80%。無色プリズム晶、融点130~131℃（酢酸エチルより再結晶）。

実施例73

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[(4-ジメチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

15 収率：65%。無色プリズム晶、融点206~207℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例74

20 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

収率：67%。無色プリズム晶、融点240~241℃（テトラヒドロフラン-エタノールより再結晶）。

実施例75

25 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(5,5-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

収率：58%。無色プリズム晶、融点206~207℃（テトラヒドロフラン-エタノールより再結晶）。

実施例 7 6

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(エトキシカルボニルメチル)フェニル]プロピオンアミド

- 5 収率：53%。無色プリズム晶、融点181~182℃（テトラヒドロフラン-エタノールより再結晶）。

実施例 7 7

- 10 1-(4-クロロフェニル)-4-{4-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-オキサゾリル]ブタノイル}ピペラジン

収率：67%。アモルファス。

- 15 NMR(CDCl₃) δ: 2.05-2.2(2H, m), 2.43(2H, t, J = 7Hz), 2.78(3H, s), 3.0-3.1(6H, m), 3.52(2H, t, J = 5Hz), 3.75(2H, t, J = 5Hz), 6.82(2H, d, J = 9Hz), 7.00(1H, d, J = 2Hz), 7.23(2H, d, J = 9Hz), 7.41(2H, d, J = 9Hz), 7.47(1H, d, J = 2Hz), 7.66(2H, d, J = 9Hz)。

実施例 7 8

4-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[(4-ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド

収率：57%。アモルファス。

- 20 NMR(CDCl₃) δ: 1.25(6H, t, J = 7Hz), 2.1-2.2(2H, m), 2.44(2H, t, J = 7.5Hz), 2.98(2H, t, J = 7Hz), 3.11(2H, d, J = 21Hz), 3.9-4.1(4H, m), 7.15-7.25(2H, m), 7.35(2H, d, J = 8.5Hz), 7.35-7.5(2H, m), 7.56(2H, d, J = 8.5Hz), 7.68(1H, s)。

実施例 7 9

- 25 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-クロロフェニル)プロピオンアミド

収率：76%。無色プリズム晶、融点248~249℃（テトラヒドロフラン-エタノールより再結晶）

実施例 8 0

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4, 5-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]-N-[(4-ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：58%。無色プリズム晶、融点198~199℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）

5

実施例 8 1

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-[(4-ジメチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：81%。無色プリズム晶、融点138~139℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）

10

実施例 8 2

4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[(4-ジメチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド

収率：72%。無色プリズム晶、融点172~174℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）

15

実施例 8 3

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4, 5-ジメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]-N-[(4-ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド

20

収率：72%。無色プリズム晶、融点172~174℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例 8 4

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-[(4-ジメチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド

25

収率：54%。無色プリズム晶、融点145~146℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例 8 5

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(3, 4-ジクロロ

フェニル)－5－オキサゾリル]－N－[(4－ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：59%。淡黄色プリズム晶、融点175～176℃（エタノール－ヘキサンより再結晶）。

5 実施例86

3－[4－(3, 4－ジクロロフェニル)－2－フェニル－5－オキサゾリル]－N－[(4－ジメチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：85%。淡黄色プリズム晶、融点162～163℃（エタノール－ヘキサンより再結晶）。

10 実施例87

3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－(4－{[N－メチル－N－(4－テトラヒドロピラニル)アミノ]メチル}フェニル)プロピオンアミド

収率：60%。無色プリズム晶、融点182～184℃（テトラヒドロフラン－酢酸エチルより再結晶）。

15

実施例88

3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－{4－[(1－ピペリジニル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

20 収率：73%。無色プリズム晶、融点194～195℃（アセトン－イソプロピルエーテルより再結晶）。

実施例89

3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－[4－(シアノメチル)フェニル]プロピオンアミド

25

収率：73%。淡黄色プリズム晶、融点212～214℃（テトラヒドロフラン－ヘキサンより再結晶）。

実施例90

4－({3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロ

フェニル) - 5 - オキサゾリル] プロパノイル} アミノ) フェニル酢酸

収率: 55%。淡黄色プリズム晶、融点 247 ~ 248 °C (テトラヒドロフラン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 9 1

- 5 3 - [2 - (1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - オキサゾリル] - N - [4 - (メトキシカルボニル) フェニル] プロピオンアミド

収率: 70%。淡黄色プリズム晶、融点 249 ~ 250 °C (テトラヒドロフラン - ヘキサンより再結晶)。

10 実施例 9 2

- 3 - [2 - (1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - オキサゾリル] - N - [2 - (2 - ピリジニル) エチル] プロピオンアミド

15 収率: 70%。淡黄色プリズム晶、融点 150 ~ 151 °C (アセトン - ヘキサンより再結晶)。

実施例 9 3

- 1 - {3 - [2 - (1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) - 4 - (4 - クロロフェニル) - 5 - オキサゾリル] プロパノイル} - 4 - (2 - ピリジニル) ピペラジン

20 収率: 79%。淡黄色プリズム晶、融点 174 ~ 176 °C (酢酸エチル - ヘキサンより再結晶)。

実施例 9 4

- 25 3 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 5 - オキサゾリル] - N - (4 - {[N - メチル - N - (4 - テトラヒドロピラニル) アミノ] メチル} フェニル) プロピオンアミド

収率: 89%。無色プリズム晶、融点 154 ~ 155 °C (酢酸エチル - イソプロピルエーテルより再結晶)。

実施例 9 5

- 3 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 5 - オキサゾリル] - N -

{4-[(1-ピペリジニル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

収率：70%。淡黄色プリズム晶、融点223~225℃（テトラヒドロフラン-酢酸エチルより再結晶）。

実施例96

- 5 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-(メチルスルファニル)フェニル}プロピオンアミド

収率：47%。淡黄色プリズム晶、融点276~277℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

10 実施例97

4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-(シアノメチル)フェニル}ブタナミド

収率：85%。

- 15 NMR(CDCl₃) δ: 2.0-2.2(2H, m), 2.49(2H, t, J = 7.5Hz), 3.12(2H, d, J = 7.5Hz), 3.70(2H, s), 7.23(2H, d, J = 8.5Hz), 7.35-7.5(6H, m), 7.70(2H, d, J = 8.5Hz), 7.85-7.90(1H, m), 8.02(1H, s) 8.2-8.3(1H, m), 8.57(1H, s)。

実施例98

- 20 4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}ブタナミド

収率：59%。淡黄色プリズム晶、融点206~207℃（テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルより再結晶）。

実施例99

- 25 4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(5-メチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}ブタナミド

収率：43%。淡黄色プリズム晶、融点202~203℃（より再結晶）。

実施例100

4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[3-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド

5 収率：68%。淡黄色プリズム晶、融点135~136℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例101

4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(4,6-ジメチル-2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}ブタナミド

10 収率：89%。淡黄色プリズム晶、融点149~150℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例102

4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)-2-メチルフェニル]ブタナミド

15 収率：46%。淡黄色プリズム晶、融点118~119℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例103

20 4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]ブタナミド

収率：75%。淡黄色プリズム晶、融点162~163℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例104

25 4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-{[(2-チアゾリル)アミノ]スルフォニル}フェニル)ブタナミド

収率：79%。淡黄色プリズム晶、融点243~244℃（テトラヒドロフラン-酢酸エチルより再結晶）。

実施例 105

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-[4-(シアノメチル)フェニル]プロピオンアミド

5 収率：76%。淡黄色プリズム晶、融点212~214℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例 106

2-[4-({3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}アミノ)フェニル]-N,N-ジエチルアセトアミド

10 収率：72%。無色プリズム晶、融点209~210℃（テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルより再結晶）。

実施例 107

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノ)フェニル]プロピオンアミド

15 収率：69%。淡黄色プリズム晶、融点249~250℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例 108

20 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：87%。淡黄色プリズム晶、融点206~207℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例 109

25 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：93%。淡黄色プリズム晶、融点159~160℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例 110

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[3-(シアノメチル)フェニル]プロピオンアミド

- 5 収率：75%。無色プリズム晶、融点188~189℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例 111

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[2-(シアノメチル)フェニル]プロピオンアミド

- 10 収率：76%。淡黄色プリズム晶、融点235~236℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例 112

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-シアノフェニル)プロピオンアミド

- 15 収率：86%。淡黄色プリズム晶、融点216~217℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例 113

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(2-シアノフェニル)プロピオンアミド

- 20 収率：77%。淡黄色プリズム晶、融点186~187℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

実施例 114

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-メトキシフェニル)プロピオンアミド

- 25 収率：77%。無色プリズム晶、融点240~241℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例 115

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-メトキシフェニル)プロピオンアミド

ル)－5－オキサゾリル]－N－(2－メトキシフェニル)プロピオンアミド
収率：70%。無色プリズム晶、融点194～195℃(テトラヒドロフラン－エタノールより再結晶)。

実施例116

- 5 3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－(4－シクロヘキシルフェニル)プロピオンアミド

収率：66%。無色プリズム晶、融点216～217℃(エタノール－ヘキサンより再結晶)。

- 10 実施例117

3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－(4－tert－ブチルフェニル)プロピオンアミド

- 15 収率：74%。無色プリズム晶、融点219～220℃(エタノール－ヘキサンより再結晶)

実施例118

- 20 3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－{4－[(4,6－ジメチル－2－オキシド－1,3,2－ジオキサホスフィナン－2－イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

収率：48%。無色プリズム晶、融点190～191℃(エタノール－ヘキサンより再結晶)

実施例119

- 25 3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－{4－[(5－メチル－2－オキシド－1,3,2－ジオキサホスフィナン－2－イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド

収率：92%。淡黄色プリズム晶、融点205～206℃(エタノール－ヘキサンより再結晶)

実施例120

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-フェニルプロピオンアミド

収率：78%。淡黄色プリズム晶、融点226~227℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）

5 実施例121

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：72%。無色プリズム晶、融点259~263℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）

10 実施例122

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロピオンアミド

15 収率：66%。無色プリズム晶、融点174~175℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）

実施例123

4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジブチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド

20

収率：99%。黄色油状物。

NMR(CDCl₃) δ: 0.89(6H, t, J = 7Hz), 1.3-1.8(8H, m), 2.2-2.4(2H, m), 2.4-2.6(2H, m), 3.0-3.2(4H, m), 3.8-4.2(4H, m), 7.1-7.3(2H, m), 7.3-7.5(7H, m), 7.71(2H, d, J = 8.5Hz), 7.8-7.9(1H, m), 8.2-8.3(1H, m), 8.58(1H, s)。

25 実施例124

4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[2-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド

収率：66%。淡黄色プリズム晶、融点133~136℃（エタノール-ヘ

キサンより再結晶

実施例 1 2 5

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-メチルベンジル)プロピオンアミド

- 5 収率：53%。無色プリズム晶、融点241~242℃（エタノール-ヘキサンより再結晶

実施例 1 2 6

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-イソプロピルフェニル)プロピオンアミド

- 10 ド
収率：82%。無色プリズム晶、融点232~233℃（エタノール-ヘキサンより再結晶

実施例 1 2 7

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)プロピオンアミド

- 15 収率：85%。無色プリズム晶、融点228~229℃（エタノール-ヘキサンより再結晶

実施例 1 2 8

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-フルオロフェニル)プロピオンアミド

- 20 収率：63%。無色プリズム晶、融点221~222℃（エタノール-ヘキサンより再結晶

実施例 1 2 9

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(メトキシカルボニル)メチル]-2-チアゾリル}プロピオンアミド

- 25 収率：72%。淡黄色プリズム晶、融点233~234℃（アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶

実施例 130

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]プロピオンアミド

- 5 収率：61%。淡黄色プリズム晶、融点212-214℃。

実施例 131

4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[2-(ジエチルホスホノ)エチル]フェニル}ブタナミド

- 10 収率：72%。淡黄色プリズム晶、融点116~117℃ (アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶)

実施例 132

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-ベンジルプロピオンアミド

- 15 収率：76%。無色プリズム晶、融点205~206℃ (テトラヒドロフラン-エタノールより再結晶)

実施例 133

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(2-メトキシベンジル)プロピオンアミド

- 20 収率：77%。無色プリズム晶、融点210~211℃ (エタノール-ヘキサンより再結晶)

実施例 134

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(2-クロロベンジル)プロピオンアミド

- 25 収率：56%。無色プリズム晶、融点222~223℃ (エタノール-ヘキサンより再結晶)

実施例 135

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジメチルアミノ)ベンジル]プロピオン

アミド

収率：60%。無色プリズム晶、融点184～185℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例136

- 5 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(2-フェニルエチル)プロピオンアミド

収率：84%。無色プリズム晶、融点164～165℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例137

- 10 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(2-フルオロベンジル)プロピオンアミド

収率：61%。無色プリズム晶、融点202～203℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例138

- 15 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオンアミド

収率：55%。無色プリズム晶、融点194～195℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

20 実施例139

2-[4-(N-{3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}アミノ)フェニル]-N-(2-メトキシフェニル)アセトアミド

収率：79%。無色プリズム晶、融点258～259℃（テトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶）。

25

実施例140

2-[4-(N-{3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}アミノ)フェニル]-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]アセトアミド

収率：69%。無色プリズム晶、融点169～170℃（テトラヒドロフラン-エタノールより再結晶）。

実施例141

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-
5-オキサゾリル]-N-[4-(シアノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：74%。無色プリズム晶、融点187～188℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例142

2-[4-({3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-
クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}アミノ)フェニル]-N,
N-ジメチルアセトアミド

収率：75%。無色プリズム晶、融点207～208℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例143

2-[4-({3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-
クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}アミノ)フェニル]-N-
メチルアセトアミド

収率：61%。無色プリズム晶、融点219～221℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例144

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-tert-ブチルベンジル]プロピオンアミド

収率：75%。無色プリズム晶、融点170～171℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例145

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-メトキシベンジル)プロピオンアミド

収率：84%。無色プリズム晶、融点210～212℃（アセトン-ヘキサ

ンより再結晶)。

実施例 1 4 6

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-メチルベンジル)プロピオンアミド

5 収率：86%。無色プリズム晶、融点210~212℃(テトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶)。

実施例 1 4 7

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(3,4-ジクロロベンジル)プロピオンアミド

10 ド
収率：63%。無色プリズム晶、融点190~191℃(アセトン-ヘキサンより再結晶)。

実施例 1 4 8

15 2-({3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}アミノ)-N-ベンジルアセトアミド

収率：78%。無色プリズム晶、融点186~187℃(アセトン-ヘキサンより再結晶)。

実施例 1 4 9

20 2-({3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}アミノ)-N-フェニルアセトアミド

収率：67%。無色プリズム晶、融点250~251℃(テトラヒドロフラン-ヘキサンより再結晶)。

25 実施例 1 5 0

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(1,2,3-チアジアゾール-4-イル)ベンジル]プロピオンアミド

収率：74%。無色プリズム晶、融点173~174℃(アセトン-ヘキサ

ンより再結晶)。

実施例 1 5 1

N-[4-(アミノスルフォニル)ベンジル]-3-[2-(1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピ
5 オンアミド

収率：77%。無色プリズム晶、融点255~256℃(テトラヒドロフラ
ン-ヘキサンより再結晶)。

実施例 1 5 2

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニ
10 ル)-5-オキサゾリル]-N-(4-クロロベンジル)プロピオンアミド

収率：80%。無色プリズム晶、融点190~191℃(アセトン-ヘキサ
ンより再結晶)。

実施例 1 5 3

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニ
15 ル)-5-オキサゾリル]-N-(4-フェニルベンジル)プロピオンアミド

収率：76%。無色プリズム晶、融点214~216℃(テトラヒドロフラ
ン-ヘキサンより再結晶)。

実施例 1 5 4

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニ
20 ル)-5-オキサゾリル]-N-(2-ピリジニルメチル)プロピオンアミド

収率：68%。無色プリズム晶、融点157~158℃(アセトン-ヘキサ
ンより再結晶)。

実施例 1 5 5

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニ
25 ル)-5-オキサゾリル]-N-(4-ピリジニルメチル)プロピオンアミド

収率：70%。無色プリズム晶、融点214~216℃(アセトン-ヘキサ
ンより再結晶)。

実施例 1 5 6

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニ

ル)－5－オキサゾリル]－N－(2, 6－ジフルオロベンジル)プロピオンアミド

収率：97%。無色プリズム晶、融点225～226℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

5 実施例157

3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－[2－(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオンアミド

10 収率：97%。無色プリズム晶、融点208～209℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例158

3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－(2, 5－ジフルオロベンジル)プロピオンアミド

15 収率：90%。無色プリズム晶、融点197～198℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例159

3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－(4－クロロ－2－フルオロベンジル)プロピオンアミド

20 収率：94%。無色プリズム晶、融点189～191℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例160

25 3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－(2, 4－ジフルオロベンジル)プロピオンアミド

収率：98%。無色プリズム晶、融点190～191℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例161

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(2, 4, 6-トリメトキシベンジル)プロピオンアミド

5 収率：95%。無色プリズム晶、融点206~208℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例162

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(2-フェノキシエチル)プロピオンアミド

10 収率：95%。無色プリズム晶、融点156~157℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例163

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]プロピオンアミド

15 収率：90%。無色プリズム晶、融点198~200℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例164

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(3, 5-ジフルオロベンジル)プロピオンアミド

20 収率：70%。無色プリズム晶、融点155~156℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例165

N-[4-(アミノスルフォニル)ベンジル]-3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]プロピオンアミド

25 収率：92%。無色プリズム晶、融点225~227℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例166

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-

(4-メチルベンジル)プロピオンアミド

収率：98%。無色プリズム晶、融点193~194℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例167

- 5 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)プロピオンアミド

収率：96%。無色プリズム晶、融点183~184℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

- 10 実施例168

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)プロピオンアミド

- 15 収率：92%。無色プリズム晶、融点196~198℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例169

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(3,4,5-トリメトキシベンジル)プロピオンアミド

- 20 収率：87%。無色プリズム晶、融点169~170℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例170

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(3-ブロモ-4-フルオロベンジル)プロピオンアミド

- 25 収率：75%。無色針状晶、融点206~207℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例171

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(2-フルオロ-4-メチルベンジル)プロピオンアミド

ル)－5－オキサゾリル]－N－(3－プロモベンジル)プロピオンアミド
収率：95%。無色プリズム晶、融点181～183℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例172

- 5 3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－(4－プロモベンジル)プロピオンアミド
収率：84%。無色プリズム晶、融点205～206℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例173

- 10 3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－(3－クロロ－4－フルオロベンジル)プロピオンアミド
収率：83%。無色プリズム晶、融点188～189℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

15 実施例174

3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－(2, 5－ジクロロベンジル)プロピオンアミド

- 20 収率：78%。無色プリズム晶、融点205～207℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例175

3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－(2, 4－ジメチルベンジル)プロピオンアミド

- 25 収率：76%。無色プリズム晶、融点218～219℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例176

3－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－オキサゾリル]－N－(5－クロロ－2－メチルベンジル)プロピオ

ンアミド

収率：80%。無色プリズム晶、融点217～219℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例177

- 5 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(3-フェニルベンジル)プロピオンアミド

収率：70%。無色プリズム晶、融点201～202℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例178

- 10 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-クロロ-2-メチルベンジル)プロピオンアミド

収率：80%。無色プリズム晶、融点200～201℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

- 15 実施例179

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(2, 5-ジメトキシベンジル)プロピオンアミド

- 20 収率：68%。無色プリズム晶、融点193～194℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例180

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(3, 5-ジメトキシベンジル)プロピオンアミド

- 25 収率：40%。無色プリズム晶、融点198～200℃（アセトン－ヘキサンより再結晶）。

実施例181

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(2, 5-ジメチルベンジル)プロピオンアミド

ド

収率：76%。無色プリズム晶、融点218~219℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例182

- 5 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル]-N-メチルプロピオンアミド

収率：71%。アモルファス。

元素分析： $C_{20}H_{29}ClN_4O_4$ として

- 10 理論値 C, 66.11; H, 5.36; N, 10.28。

実測値 C, 66.06; H, 5.28; N, 10.12。

実施例183

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-ベンジル-N-メチルプロピオンアミド

- 15 収率：75%。アモルファス。

元素分析： $C_{27}H_{23}ClN_4O_2$ として

理論値 C, 68.86; H, 4.92; N, 11.90。

実測値 C, 68.77; H, 4.89; N, 11.87。

実施例184

- 20 1-{3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-2-(エトキシカルボニル)ピペリジン

収率：96%。アモルファス。

元素分析： $C_{27}H_{27}ClN_4O_4$ として

- 25 理論値 C, 63.96; H, 5.37; N, 11.05。

実測値 C, 63.77; H, 5.33; N, 10.99。

実施例185

1-{3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-3,4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン 塩酸塩

収率：52%。無色プリズム晶、融点240～243℃（エタノールーイソプロピルエーテルより再結晶）。

実施例186

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]-N-[2-(4-モルホリニル)エチル]プロピオン
5 アミド

収率：61%。黄色油状物。

NMR(CDCl₃) δ: 2.3-2.5(6H, m), 2.74(2H, t, J = 7.5Hz),
3.3-3.4(4H, m), 3.55-3.65(4H, m), 7.4-7.5(4H, m), 7.75(2H, d, J = 8.5Hz),
10 7.85-7.9(1H, m), 8.2-8.25(1H, m), 8.57(1H, s)。

実施例187

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]プロピオン
15 アミド

収率：66%。黄色油状物。

NMR(CDCl₃) δ: 1.5-1.7(2H, m), 2.3-2.45(6H, m), 2.63(2H, t, J = 7.5Hz),
3.3-3.4(4H, m), 3.55-3.65(4H, m), 7.06(1H, s), 7.4-7.55(4H, m), 7.75(2H,
d, J = 8.5Hz), 7.85-7.9(1H, m), 8.2-8.25(1H, m), 8.57(1H, s)。

実施例188

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]-N-[2-(1-ピペリジニル)エチル]プロピオン
20 アミド

収率：55%。黄色油状物。

NMR(CDCl₃) δ: 1.3-1.6(4H, m), 2.25-2.45(6H, m), 2.70(2H, t, J = 7.5Hz),
25 3.3-3.4(6H, m), 6.31(1H, s), 7.4-7.55(4H, m), 7.74(2H, d, J = 8.5Hz),
7.85-7.9(1H, m), 8.2-8.25(1H, m), 8.58(1H, s)。

実施例189

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]プロピオン

アミド

収率：79%。黄色油状物。

NMR(CDCl₃) δ: 1.9-2.1(4H, m), 2.82(2H, t, J = 7.5Hz), 2.9-3.1(6H, m),
 3.37(2H, d, J = 7.5Hz), 3.5-3.6(2H, m), 7.4-7.55(4H, m), 7.76(2H, d, J =
 5 8.5Hz), 7.85-7.9(1H, m), 8.25-8.3(1H, m), 8.63(1H, s)。

実施例190

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]-N-[3-(1-イミダゾリル)プロピル]プロピオンアミド

10 収率：59%。黄色油状物。

NMR(CDCl₃) δ: 1.95-2.1(2H, m), 2.65(2H, t, J = 7.5Hz), 3.2-3.4(4H, m),
 3.9-4.0(2H, m), 6.88(1H, s), 7.11(1H, s), 7.35-7.5(4H, m), 7.74(2H, d, J
 = 8.5Hz), 7.85-7.9(1H, m), 8.2-8.25(1H, m), 8.51(1H, s)。

実施例191

15 (3S)-1-{3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-3-(トリフルオロアセトアミド)ピロリジン

収率：82%。無色プリズム晶、融点190~191℃(アセトン-ヘキサンより再結晶)。

20 実施例192

1-{3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収率：85%。無色プリズム晶、融点182~183℃(アセトン-ヘキサンより再結晶)。

25 実施例193

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)プロピオンアミド

収率：75%。無色プリズム晶、融点133~134℃(アセトン-ヘキ

サンより再結晶)。

実施例 194

4-{3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロ
フェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1-ジオ
キシド

収率：83%。無色プリズム晶、融点227~228℃(アセトン-ヘキ
サンより再結晶)。

実施例 195

4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニ
ル)-5-オキサゾリル]-N-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)ブタナ
ミド

収率：62%。無色プリズム晶、融点196~198℃(アセトン-ヘキ
サンより再結晶)。

実施例 196

4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニ
ル)-5-オキサゾリル]-N-(4-メチルベンジル)ブタナミド

収率：60%。無色プリズム晶、融点190~191℃(アセトン-ヘキ
サンより再結晶)。

実施例 197

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-ピロリジニル)-5-オキサゾ
リル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド

収率：25%。淡黄色プリズム晶、融点127~128℃(アセトン-ヘキ
サンより再結晶)。

実施例 198

4-{4-(4-クロロフェニル)-2-[4-(2-ピリジニル)-1-ピペラ
ジニル]-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニ
ル]ブタナミド

収率：11%。淡黄色プリズム晶、融点114~116℃(アセトン-ヘキ
サンより再結晶)。

実施例 199

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-[4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-ピペラジニル]-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド

- 5 収率：11%。淡黄色プリズム晶、融点205~209℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例 200

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド収率：39%。黄色油状物。

- 10 NMR(CDCl₃) δ : 1.24 (6H, t, J = 7Hz), 2.05-2.15 (2H, m), 2.34 (2H, t, J=7Hz), 2.88 (2H, t, J=7Hz), 3.02 (3H, s), 3.11 (2H, d, J = 22Hz), 3.95-4.05 (4H, m), 4.61 (2H, s), 7.15-7.4 (12H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.5Hz).

実施例 201

- 15 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：62%。無色プリズム晶、融点150~151℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

20 実施例 202

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]-N-(5-ブロモ-2-フルオロベンジル)プロピオンアミド

- 25 収率：70%。無色プリズム晶、融点188~189℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例 203

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]-N-(4-メチルベンジル)プロピオンアミド

収率：70%。無色プリズム晶、融点191~192℃（テトラヒドロフラ

ン-ヘキサンより再結晶)。

実施例 204

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-チ
アゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミ
5 ド

収率：64%。無色プリズム晶、融点142~143℃(アセトン-ヘキサ
ンより再結晶)。

実施例 205

10 1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ベンズイミダゾール-
1-イル)-5-チアゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収率：92%。淡黄色固体、HPLC分析：純度99.8%(保持時間：3.
348分)

MS (ESI+) : 433 (M+H)

実施例 206

15 1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ベンズイミダゾール-
1-イル)-5-チアゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1-ジオ
キシド

収率：92%。淡黄色固体、HPLC分析：純度99.7%(保持時間：3.
570分)

20 MS (ESI+) : 467 (M+H)

実施例 207

1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ベンズイミダゾール-
1-イル)-5-チアゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1-オキシド
淡黄色固体、HPLC分析：純度88.9%(保持時間：3.245分)

25 MS (ESI+) : 451 (M+H)

実施例 208

(3S)-1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-ベンズイミダ
ゾール-1-イル)-5-チアゾリル]プロパノイル}-3-(トリフルオロア
セトアミド)ピロリジン

収率：92%。淡黄色固体、HPLC分析：純度98.3%（保持時間：3.778分）

MS (ESI+) : 514 (M+H)

実施例209

- 5 (2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-メチル-5-チアゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロペンアミド

収率：68%。無色プリズム晶、融点150~151℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

10 実施例210

(2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-tert-ブチル-5-チアゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロペンアミド

- 15 収率：67%。無色プリズム晶、融点211~212℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例211

(2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-イソプロピル-5-チアゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロペンアミド

- 20 収率：49%。無色プリズム晶、融点198~199℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例212

25 (2E)-3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-チアゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロペンアミド

収率：37%。黄色プリズム晶、融点229~230℃（アセトン-ヘキサンより再結晶）。

実施例213

3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-tert-ブチル-5-

チアゾリル]ーNー[4ー(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：70%。無色プリズム晶、融点155～156℃（アセトンーヘキサンより再結晶）。

5 実施例214

3ー[2ー(1Hーベンズイミダゾールー1ーイル)ー4ーイソプロピルー5ーチアゾリル]ーNー[4ー(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

10 収率：71%。黄色プリズム晶、融点171～172℃（アセトンーヘキサンより再結晶）。

実施例215

4ー[2ー(1Hーベンズイミダゾールー1ーイル)ー4ー(4ークロロフェニル)ー5ーチアゾリル]ーNー[4ー(ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド

15 収率：75%。無色プリズム晶、融点140～141℃（アセトンーヘキサンより再結晶）。

実施例216

20 4ー[2ー(1Hーベンズイミダゾールー1ーイル)ー4ー(4ークロロフェニル)ー5ーチアゾリル]ーNー(5ーブロモー2ーフルオロベンジル)ブタナミド

収率：82%。無色プリズム晶、融点160～161℃（アセトンーヘキサンより再結晶）。

実施例217

25 4ー[2ー(1Hーベンズイミダゾールー1ーイル)ー4ー(4ークロロフェニル)ー5ーチアゾリル]ーNー(4ーメチルベンジル)ブタナミド

収率：73%。無色プリズム晶、融点138～139℃（アセトンーヘキサンより再結晶）。

実施例218

2ー[2ー(1Hーベンズイミダゾールー1ーイル)ー4ー(4ークロロフェニル)ー5ーチアゾリル]ーNー[4ー(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

ル)－5－チアゾリル]－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フェニル]アセトアミド

収率：87%。無色プリズム晶、融点154～155℃（アセトン－イソプロピルエーテルより再結晶）。

5 実施例219

2－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－チアゾリル]－N－[4－(シアノメチル)フェニル]アセトアミド

収率：75%。無色プリズム晶、融点245～246℃（テトラヒドロフラン－イソプロピルエーテルより再結晶）。

10 実施例220

6－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－チアゾリル]－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フェニル]ヘキサナミド

収率：70%。無色プリズム晶、融点149～151℃（エタノール－ヘキサンより再結晶）。

15

実施例221

6－[4－(4－クロロフェニル)－2－フェニル－5－チアゾリル]－N－[4－(ジメチルホスホノメチル)フェニル]ヘキサナミド

収率：81%。無色プリズム晶、融点164～165℃（エタノール－ヘキサンより再結晶）。

20

実施例222

5－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－チアゾリル]－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フェニル]ペンタンアミド

25 収率：67%。無色プリズム晶、融点168～169℃（エタノール－ヘキサンより再結晶）。

実施例223

5－[2－(1H－ベンズイミダゾール－1－イル)－4－(4－クロロフェニル)－5－チアゾリル]－N－[4－(シアノメチル)フェニル]ペンタンアミド

収率：68%。無色プリズム晶、融点187~188℃（エタノール-ヘキサンより再結晶）。

実施例224

3-[2-クロロ-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-
5 [4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド(0.40g)、
イミダゾール(0.20g)、炭酸カリウム(0.41g)、およびN,N-
ジメチルホルムアミド(5ml)の混合物を120℃で2時間かき混ぜた。
反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をガラスフィルターでろ過し、得られ
た結晶を水で洗浄、通風乾燥後、アセトン-イソプロピルエーテルから再結
10 晶して、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-イミダゾリル)-5-
オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオン
アミドを淡黄色プリズム晶として得た(0.33g、78%)。融点196
~197℃。

15 実施例224と同様にして、実施例225および226の化合物を合成し
た。

実施例225

3-[2-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-4-(4-
クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチ
20 ル)フェニル]プロピオンアミド
収率：33%。淡黄色プリズム晶、融点91~92℃（アセトン-イソプロ
ピルエーテルより再結晶）。

実施例226

4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニ
25 ル)-5-オキサゾリル]-N-[(4-ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブ
タナミド

収率：19%。淡黄色プリズム晶、融点177~179℃（アセトン-イソ
プロピルエーテルより再結晶）。

実施例227A

2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾールプロピオン酸(8.35g)、シアノリン酸ジエチル(5.78g)、4-アミノベンジルホスホン酸ジエチル(7.18g)、のN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)溶液に0℃でトリエチルアミン(3.0g)を加え、室温で16時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して3-[2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミドの結晶を得た(8.28g、55%)。酢酸エチル-メタノールから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点177~178℃。

実施例227B

3-[2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]プロピオン酸(2.67g)、シアノリン酸ジエチル(1.69g)、チオモルホリン-1,1-ジオキシド 塩酸塩(1.62g)、トリエチルアミン(2.9ml)、N,N-ジメチルホルムアミド(40ml)の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出、0.1規定水酸化ナトリウム水溶液および水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。析出する固体をろ取し、4-{3-[2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1-ジオキシドを無色粉末として得た。エタノール-イソプロピルエーテルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点220~222℃。

実施例228

3-[2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド(500mg)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(155mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を室温で1時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。5%メタノール-酢酸エチル溶出部から、3-(4-(4

ークロロフェニル)－2－{(E)－[(ジメチルアミノ)メチリデン]アミノ}－5－チアゾリル)－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミドの結晶を得た(510mg、収率：92%)。酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点150～151℃。

5 実施例229

3－[2－アミノ－4－(4－クロロフェニル)－5－チアゾリル]－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド(500mg)、ピリジン－2－カルボン酸(145mg)、1－ヒドロキシベンズトリアゾール(180mg)、塩酸1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(225mg)、N,N－ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を室温で24時間かきまぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮して3－{4－(4－クロロフェニル)－2－[(2－ピリジニルカルボニル)アミノ]－5－チアゾリル}－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミドの結晶を得た(560mg)。酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た(350mg、収率：58%)。融点184～185℃。

15 実施例230

3－[2－アミノ－4－(4－クロロフェニル)－5－チアゾリル]－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド(400mg)、tert-ブチルイソシアナート(780mg)、トルエン(10ml)の混合物を70－80℃で20時間かきまぜた。反応混合物を濃縮して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。3%メタノール－酢酸エチル溶出部から、3－(4－(4－クロロフェニル)－2－{[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]アミノ}－5－チアゾリル)－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミドの結晶を得た(395mg、収率：83%)。酢酸エチルから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点180～181℃。

実施例229および230と同様にして、3－[2－アミノ－4－(4－クロロフェニル)－5－チアゾリル]－N－[4－(ジエチルホスホノメチル)フ

エニル]プロピオンアミドと、カルボン酸あるいはイソシアナート（チオイソシアナート）の反応を行い、実施例 2 3 1～2 3 9 の化合物を合成した。

実施例 2 3 1

5 3-(4-(4-クロロフェニル)-2-{[(メチルアミノ)カルボニル]アミノ}-5-チアゾリル)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：61%。無色プリズム晶、融点 206～207℃（酢酸エチルより再結晶）。

実施例 2 3 2

10 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-{(ジメチルアミノ)メチル]カルボニル]アミノ}-5-チアゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：54%。アモルファス。

元素分析： $C_{27}H_{34}ClN_4O_5PS \cdot 0.5H_2O$ として

15 理論値 C, 53.86; H, 5.86; N, 9.31。

実測値 C, 53.97; H, 5.73; N, 9.41。

実施例 2 3 3

20 3-(4-(4-クロロフェニル)-2-{[(ベンジルアミノ)カルボニル]アミノ}-5-チアゾリル)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：97%。無色針状晶、融点 144～145℃（メタノール-酢酸エチルより再結晶）。

実施例 2 3 4

25 3-(4-(4-クロロフェニル)-2-{[(フェニルアミノ)カルボニル]アミノ}-5-チアゾリル)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：91%。無色プリズム晶、融点 175～176℃（メタノール-酢酸エチルより再結晶）。

実施例 2 3 5

3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[(フェニルスルフォニル)アミノ]-
5-チアゾリル}-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオン
アミド

5 収率：91%。無色針状晶、融点213~214℃（メタノール-酢酸エチルより再結晶）。

実施例236

3-[2-(ベンゾイルアミノ)-4-(4-クロロフェニル)-5-チアゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

10 収率：91%。無色プリズム晶、融点171~172℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶）。

実施例237

3-(4-(4-クロロフェニル)-2-[(ベンジルアミノ)チオカルボニル]アミノ)-5-チアゾリル)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

15 収率：39%。無色プリズム晶、融点202~203℃（メタノール-酢酸エチルより再結晶）。

実施例238

20 3-(4-(4-クロロフェニル)-2-[(ベンゾイルアミノ)チオカルボニル]アミノ)-5-チアゾリル)-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：72%。淡黄色プリズム晶、融点208~209℃（アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶）。

実施例239

25 3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[(3-フェニルプロパノイル)アミノ]-5-チアゾリル}-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：72%。淡黄色プリズム晶、融点208~209℃（アセトン-イソプロピルエーテルより再結晶）。

実施例240

- 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (50 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール (37 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (42 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に0.1規定塩酸水溶液 (2 ml) を加え、反応混合物を酢酸エチル (5 ml) で抽出した。有機層を濃縮後、メガボンドエルト SCX (バリアン社製) (展開溶媒: 酢酸エチルで展開後、2Mアンモニアメタノール溶液で展開) で精製し、
- 10 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド (78.0 mg, 収率79%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色プリズム晶を得た。融点155~156℃。
- MS (ESI+) : 491 (M+H)

- 15 実施例240と同様にして、実施例241~258の化合物を合成した。

実施例241

- 4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1-ジオキシド
- 収率: 65%。無色プリズム晶、融点124~125℃ (酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)。
- 20 MS (ESI+) : 383 (M+H)

実施例242

- 1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール
- 25 収率: 74%
- HPLC分析: 純度96.0% (保持時間: 3.243分)
- MS (ESI+) : 349 (M+H)

実施例243

- 3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-オ

キサゾリル] -N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：60%。黄色プリズム晶、融点148～149℃（酢酸エチル-ヘキサンから再結晶）。

5 HPLC分析：純度95.3%（保持時間：4.045分）

MS (ESI+) : 559 (M+H)

実施例244

3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-オキサゾリル] -N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

10

収率：31%。黄色プリズム晶、融点143～144℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

HPLC分析：純度97.5%（保持時間：4.025分）

MS (ESI+) : 589 (M+H)

15 実施例245

4-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1'-ジオキシド

収率：28%。無色プリズム晶、融点177～179℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

20 HPLC分析：純度98.5%（保持時間：3.727分）

MS (ESI+) : 451 (M+H)

実施例246

4-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1'-ジオキシド

25

収率：44%。黄色プリズム晶、融点214～215℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

HPLC分析：純度98.0%（保持時間：3.725分）

MS (ESI+) : 481 (M+H)

実施例 247

1- {3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

5 収率：61%。無色プリズム晶、融点157~158℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

HPLC分析：純度96.8%（保持時間：3.588分）

MS (ESI+) : 417 (M+H)

実施例 248

10 1- {3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収率：46%。黄色プリズム晶、融点161~162℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

HPLC分析：純度97.7%（保持時間：3.581分）

MS (ESI+) : 447 (M+H)

15 実施例 249

1- {3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4- [(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン

収率：11%

20 HPLC分析：純度99.0%（保持時間：2.981分）

MS (ESI+) : 513 (M+H)

実施例 250

25 1- {3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4- [(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン

収率：17%。黄色プリズム晶、融点170℃で分解（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

HPLC分析：純度94.3%（保持時間：2.979分）

MS (ESI+) : 543 (M+H)

実施例 251

1- {3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-フェニル-5-
-オキサゾリル]プロパノイル}-4- [(1-メチルピペリジン-3-イル)
メチル]ピペラジン

5 収率: 24%

HPLC分析: 純度95.3% (保持時間: 2.976分)

MS (ESI+): 513 (M+H)

実施例 252

1- {3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4- (4-メトキシ
10 シフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4- [(1-メチルピペリ
ジン-3-イル)メチル]ピペラジン

収率: 26%。黄色プリズム晶、融点151~152℃ (酢酸エチル-ヘキ
サンより再結晶)。

HPLC分析: 純度96.6% (保持時間: 2.981分)

15 MS (ESI+): 543 (M+H)

実施例 253

3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4- (3-クロロフェニ
ル)-5-オキサゾリル] -N- [4- (ジエチルホスホノメチル)フェニル] プ
ロピオンアミド

20 収率: 64%。黄色プリズム晶、融点98~99℃ (酢酸エチル-ヘキサン
より再結晶)。

MS (ESI+): 593 (M+H)

実施例 254

3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4- (4-フルオロフェ
25 ニル)-5-オキサゾリル] -N- [4- (ジエチルホスホノメチル)フェニル]
プロピオンアミド

収率: 61%。黄色プリズム晶、融点95~96℃ (酢酸エチル-ヘキサン
より再結晶)。

MS (ESI+): 577 (M+H)

実施例 2 5 5

4-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(3-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1'-ジ
オキシド

- 6 収率：53%。無色プリズム晶、融点186~187℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

MS (ESI+) : 485 (M+H)

実施例 2 5 6

- 10 4-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1'-
ジオキシド

収率：59%。無色プリズム晶、融点224~225℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

MS (ESI+) : 469 (M+H)

- 15 実施例 2 5 7

1-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(3-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収率：63%。無色プリズム晶、融点97~98℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

- 20 MS (ESI+) : 451 (M+H)

実施例 2 5 8

1-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

- 25 収率：58%。黄色プリズム晶、融点158~159℃（酢酸エチル-ヘキサンより再結晶）。

MS (ESI+) : 435 (M+H)

実施例 2 5 9

チアゾリジン (145mg)、3-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸

- (300mg)、1-ヒドロキシ-7-アザ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール(222mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(253mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に0.1規定塩酸水溶液(16ml)を加え、反応混合物を酢酸エチル(5ml)で抽出した。有機層を濃縮後、分取HPLCに導入し精製を行って3-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チアゾリジン(165mg, 46%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点125~126℃。
- 5 HPLC分析：純度100% (保持時間：4.291分)
MS (ESI+) : 439 (M+H)

実施例259と同様にして、実施例260~296の化合物を合成した。

実施例260

- 15 1-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]-4-[3-(4-フェニル-5-オキサゾリル)プロパノイル]ピペラジン 2トリフルオロ酢酸塩
収率：29%
HPLC分析：純度93.1% (保持時間：2.168分)
MS (ESI+) : 397 (M+H)

20 実施例261

1-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]-4-(3-{4-フェニル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)ピペラジン 2トリフルオロ酢酸塩
収率：46%

- 25 HPLC分析：純度79.1% (保持時間：2.998分)
MS (ESI+) : 499 (M+H)

実施例262

1-[2-メチル-3-(2-メチル-4-フェニル-5-オキサゾリル)プロパノイル]-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン

2トリフルオロ酢酸塩

収率：45%

HPLC分析：純度100%（保持時間：2.307分）

MS (ESI+) : 425 (M+H)

5 実施例263

1-[2,2-ジメチル-3-(2-メチル-4-フェニル-5-オキサゾリル)プロパノイル]-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 2トリフルオロ酢酸塩

収率：44%

10 HPLC分析：純度100%（保持時間：2.350分）

MS (ESI+) : 439 (M+H)

実施例264

1-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]-4-[3-(2-ペンチル-4-フェニル-5-オキサゾリル)プロパノイル]ピペラジン 2トリフルオロ酢酸塩

15

収率：47%

HPLC分析：純度95.1%（保持時間：2.898分）

MS (ESI+) : 467 (M+H)

実施例265

20 1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(プロピルスルファニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 2トリフルオロ酢酸塩

収率：33%

HPLC分析：純度77.8%（保持時間：3.105分）

25 MS (ESI+) : 505 (M+H)

実施例266

1-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]-4-{3-[2-メチル-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフタレニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}ピペラジン 2トリフルオロ酢酸塩

収率：22%

HPLC分析：純度92.4%（保持時間：2.708分）

MS (ESI+) : 465 (M+H)

実施例267

- 5 1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メチル-1-ピペラジニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 3トリフルオロ酢酸塩

収率：38%

HPLC分析：純度91.7%（保持時間：2.198分）

- 10 MS (ESI+) : 529 (M+H)

実施例268

1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-ピロリジニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 3トリフルオロ酢酸塩

- 15 収率：43%

HPLC分析：純度86.9%（保持時間：2.180分）

MS (ESI+) : 500 (M+H)

実施例269

- 20 1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(シクロヘキシルアミノ)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 3トリフルオロ酢酸塩

収率：27%

HPLC分析：純度91.7%（保持時間：2.582分）

MS (ESI+) : 528 (M+H)

- 25 実施例270

1-(3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[(2-ピリジニルメチル)スルファニル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 3トリフルオロ酢酸塩

収率：44%

HPLC分析：純度94.5%（保持時間：2.488分）

MS (ESI+) : 554 (M+H)

実施例271

5 1-(3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[(4-メチル-ピリミジン-2-
-イル)スルファニル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)-4-[(1-メチ
ル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 3トリフルオロ酢酸塩

収率：33%

HPLC分析：純度92.2%（保持時間：2.874分）

MS (ESI+) : 555 (M+H)

10 実施例272

1-(3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[(4-メチル-4H-1,2,4-
-トリアゾール-3-イル)スルファニル]-5-オキサゾリル}プロパノイ
ル)-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 3トリフ
ルオロ酢酸塩

15 収率：42%

HPLC分析：純度90.6%（保持時間：2.566分）

MS (ESI+) : 544 (M+H)

実施例273

20 1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-イソプロピル-1H-イ
ミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メ
チル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 3トリフルオロ酢酸塩

収率：45%

HPLC分析：純度96.3%（保持時間：2.597分）

MS (ESI+) : 539 (M+H)

25 実施例274

1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラ
ゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メチル
-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 3トリフルオロ酢酸塩

収率：22%

HPLC分析：純度86.3%（保持時間：3.028分）

MS (ESI+) : 525 (M+H)

実施例275

1-(3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[2-(メチルスルホニル)-1
5 H-イミダゾール-1-イル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)-4-
[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 3トリフルオロ酢酸
塩

収率：38%

HPLC分析：純度94.7%（保持時間：2.737分）

10 MS (ESI+) : 575 (M+H)

実施例276

1-{3-[2-(1,3-ベンゾジオキサソール-5-イル)-4-(4-クロロ
フェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピ
ペリジニル)メチル]ピペラジン 2トリフルオロ酢酸塩

15 収率：18%

HPLC分析：純度82.2%（保持時間：3.711分）

MS (ESI+) : 551 (M+H)

実施例277

1-{3-[2-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]
20 プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン
2トリフルオロ酢酸塩

収率：9%

HPLC分析：純度92.9%（保持時間：3.003分）

MS (ESI+) : 521 (M+H)

25 実施例278

1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-ナフチル)-5-オキサゾ
リル]プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラ
ジン 2トリフルオロ酢酸塩

収率：14%

HPLC分析：純度78.8%（保持時間：3.391分）

MS (ESI+) : 557 (M+H)

実施例279

1- {3- [4- (4-クロロフェニル)-2- (2-チエニル)-5-オキサゾ
5 リル]プロパノイル}-4- [(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラ
ジン 2トリフルオロ酢酸塩

収率：43%

HPLC分析：純度80.6%（保持時間：3.020分）

MS (ESI+) : 513 (M+H)

10 実施例280

1- {3- [4- (4-クロロフェニル)-2-プロピル-5-オキサゾリル]
プロパノイル}-4- [(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン
2トリフルオロ酢酸塩

収率：35%

15 HPLC分析：純度94.4%（保持時間：2.825分）

MS (ESI+) : 473 (M+H)

実施例281

3- [4- (4-クロロフェニル)-2- (1-ナフチル)-5-オキサゾリル]
-N- [4- (ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

20 収率：13%

HPLC分析：純度99.4%（保持時間：4.846分）

MS (ESI+) : 603 (M+H)

NMR(CDCl₃) δ: 1.12-1.22(6H, m), 2.29(2H, t, J = 7.5Hz), 3.07(2H, t,
J = 21.5Hz), 3.47(2H, t, J = 7.5Hz), 3.88-4.02(4H, m), 7.12-7.22(2H,
25 m), 7.38-7.68(7H, m), 7.81(2H, d, J = 9Hz), 7.92(2H, dd, J = 13, 8Hz),
8.16(1H, d, J = 7Hz), 9.35(1H, d, J = 8.5Hz)

実施例282

3- [4- (4-クロロフェニル)-2- (3,4-ジクロロフェニル)-5-オ
キサゾリル] -N- [4- (ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンア

ミド

収率：22%

HPLC分析：純度100%（保持時間：4.785分）

MS (ESI+) : 621 (M+H)

5 実施例283

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド

収率：56%

10 HPLC分析：純度99.7%（保持時間：4.395分）

MS (ESI+) : 606 (M+H)

実施例284

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インダゾール-3-イル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピ

15 オンアミド

収率：35%

HPLC分析：純度98.8%（保持時間：4.216分）

MS (ESI+) : 593 (M+H)

実施例285

20 1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-ナフチル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収率：48%

HPLC分析：純度99.0%（保持時間：4.428分）

MS (ESI+) : 461 (M+H)

25 実施例286

1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収率：39%

HPLC分析：純度99.4%（保持時間：4.358分）

MS (ESI+) : 479 (M+H)

実施例287

1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

5 収率 : 45%

HPLC分析 : 純度99.7% (保持時間 : 3.939分)

MS (ESI+) : 464 (M+H)

NMR(CDCl₃) δ : 1.40-1.52(2H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.87(2H, t, J = 7.5Hz), 3.18-3.30(2H, m), 3.36(2H, t, J = 7.5Hz), 3.66-3.80(2H, m),
10 3.91(3H, s), 4.00-4.10(1H, m), 7.30-7.46(3H, m), 7.45(2H, d, J = 8.5Hz),
7.71(2H, d, J = 8.5Hz), 8.15(1H, s), 8.18(1H, d, J = 7Hz)

実施例288

1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インダゾール-3-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

15 収率 : 4%

HPLC分析 : 純度100% (保持時間 : 3.719分)

MS (ESI+) : 451 (M+H)

実施例289

4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-ナフチル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1'-ジオキシド

20 収率 : 9%

HPLC分析 : 純度100% (保持時間 : 4.595分)

MS (ESI+) : 495 (M+H)

実施例290

4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(3, 4-ジクロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1'-ジオキシド

25 収率 : 16%

HPLC分析 : 純度100% (保持時間 : 4.530分)

MS (ESI+) : 513 (M+H)

実施例 291

4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1'-ジオキシド

5 収率: 54%

HPLC分析: 純度99.5% (保持時間: 4.166分)

MS (ESI+): 498 (M+H)

実施例 292

10 4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インダゾール-3-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1'-ジオキシド

収率: 44%

HPLC分析: 純度100% (保持時間: 3.977分)

MS (ESI+): 485 (M+H)

15 実施例 293

1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-ナフチル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン

収率: 59%

20 HPLC分析: 純度99.7% (保持時間: 3.413分)

MS (ESI+): 557 (M+H)

実施例 294

25 1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン

収率: 61%

HPLC分析: 純度99.9% (保持時間: 3.347分)

MS (ESI+): 575 (M+H)

実施例 295

1- $\{3-[4-(4\text{-クロロフェニル})-2-(1\text{-メチル-}1\text{H-インドール-}3\text{-イル})-5\text{-オキサゾリル}]プロパノイル\}-4-[(1\text{-メチル-}4\text{-ピペリジニル})\text{メチル}]ピペラジン$

収率：45%

5 HPLC分析：純度100%（保持時間：3.188分）

MS (ESI+) : 560 (M+H)

実施例296

1- $\{3-[4-(4\text{-クロロフェニル})-2-(1\text{H-インダゾール-}3\text{-イル})-5\text{-オキサゾリル}]プロパノイル\}-4-[(1\text{-メチル-}4\text{-ピペリジニル})\text{メチル}]ピペラジン$

収率：3%

HPLC分析：純度100%（保持時間：3.141分）

MS (ESI+) : 547 (M+H)

実施例297

15 プロモジフルオロメチルホスホン酸ジエチル (4.8 g) のN, N-ジメチルアセトアミド (9 ml) 溶液に窒素気流下、亜鉛粉末 (1.17 g) を加え、反応液を室温で2時間かき混ぜた。不溶物をろ過後、窒素気流下、ろ液に臭化銅 (I) (2.58 g) を加えた。反応液を室温で30分かき混ぜた後、4-ヨードフェニルカルバミン酸 tert-ブチル (2.87 g) を加え、終夜かき混ぜた。

20 反応液に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過し、ろ液を濃縮した。分取HPLCに導入し精製後、酢酸エチルを加え、4規定塩酸酢酸エチル溶液 (3 ml) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応液を濃縮して、結晶をろ取し、 α, α -ジフルオロ-4-アミノ-ベンジルホスホン酸ジエチル塩酸塩 (250 mg、収率10%) を得た。

25 得られた塩酸塩 (100 mg)、3- $\{3-[2-(1\text{H-ベンゾイミダゾール-}1\text{-イル})-4-(4\text{-クロロフェニル})-5\text{-オキサゾリル}]プロピオン酸$ (30 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール (22 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (29 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.5

m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物に 0.1 規定塩酸水溶液 (1 m l) を加え、反応混合物を酢酸エチル (2 m l) で抽出した。有機層を濃縮後、分取 H P L C に導入し精製を行って 3-[2-(1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(ジエチルホスホノ)(ジフルオロ)メチル]フェニル}プロピオンアミド (51.4 m g、収率 50%) を得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点 155-156℃。

実施例 298

4-アミノ- α -ヒドロキシベンジルホスホン酸ジエチル (50 m g)、3-
10 -{3-[2-(1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (54 m g)、1-ヒドロキシ-7-アザ-1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール (38 m g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (43 m g) および N, N-ジメチルホルムアミド (0.5 m l) の混合物を室温で終夜かき
15 混ぜた。反応混合物に 0.1 規定塩酸水溶液 (2 m l) を加え、反応混合物を酢酸エチル (2 m l) で抽出した。有機層を濃縮後、分取 H P L C に導入し精製を行って 3-[2-(1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(ジエチルホスホノ)(ヒドロキシ)メチル]フェニル}プロピオンアミド (52 m g、58%) を
20 得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点 171~172℃。

MS (E S I+) : 609 (M+H)

実施例 298 と同様にして、実施例 299~342 の化合物を合成した。

25 実施例 299

3-[2-(1 H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(ジエチルホスホノ)(メトキシ)メチル]フェニル}プロピオンアミド

収率：65%。無色プリズム晶、融点 191~192℃ (酢酸エチル-イソ

プロピルエーテルより再結晶)。

MS (ESI+) : 623 (M+H)

実施例 300

1- {3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4- (4-クロロ
5 フェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-3-ピペリジノール

収率 81%。無色プリズム晶、融点 104~105℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶)。

MS (ESI+) : 451 (M+H)

実施例 301

10 3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4- (4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N- [2- (エチルスルホニル)エチル]プロパンアミド

収率 54%。無色プリズム晶、融点 182~183℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶)。

15 MS (ESI+) : 487 (M+H)

実施例 302

3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4- (4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N- [2- (メチルスルホニル)エチル]プロパンアミドを得た。

20 収率 62%。無色プリズム晶、融点 194~195℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶)。

MS (ESI+) : 473 (M+H)

実施例 303

25 3- [2- (1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4- (4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N- [2- (メチルスルホニル)エチル]-N-メチルプロパンアミド

収率 85%。無色プリズム晶、融点 141~142℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶)。

MS (ESI+) : 487 (M+H)

実施例 304

3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)プロパンアミド

- 5 収率70%。無色プリズム晶、融点204~206℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶)。

MS (ESI+) : 465 (M+H)

実施例 305

- 10 (1-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジニル)メタノール

収率86%。黄色プリズム晶、融点101~102℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶)。

MS (ESI+) : 465 (M+H)

- 15 実施例 306

1-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ブromoピペリジン

収率78%。無色プリズム晶、融点116~117℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶)。

- 20 MS (ESI+) : 514 (M+H)

実施例 307

1-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-(メチルスルホニル)ピペリジン

- 25 収率80%。無色プリズム晶、融点215~216℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶)。

MS (ESI+) : 513 (M+H)

実施例 308

3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)プロパンアミド

ル) - 5 - オキサゾリル] - N - (1, 1 - ジオキシドテトラヒドロ - 2 H - チ
オピラン - 4 - イル) プロパンアミド

収率 52%。黄色プリズム晶、融点 236 ~ 238℃ (酢酸エチル - イソプロ
ピルエーテルより再結晶)。

6 MS (ESI+) : 499 (M+H)

実施例 309

4 - {3 - [2 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 1 - イル) - 4 - クロロフェニ
ル - 5 - オキサゾリル] プロパノイル} 1, 4 - チアゼパン - 1, 1' - ジオキ
シド

10 収率 90%。黄色プリズム晶、融点 142 ~ 144℃ (酢酸エチル - イソプロ
ピルエーテルより再結晶)。。

MS (ESI+) : 499 (M+H)

実施例 310

1 - (3 - {4 - フェニル - 2 - [(E) - 2 - フェニルエテニル] - 5 - オキサ
15 ゾリル} プロパノイル) - 4 - ピペリジノール

収率 : 27%

HPLC 分析 : 純度 83.5% (保持時間 : 3.792 分)

MS (ESI+) : 403 (M+H)

実施例 311

20 1 - {3 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (プロピルスルファニル) - 5 -
オキサゾリル] プロパノイル} - 4 - ピペリジノール

収率 : 49%

HPLC 分析 : 純度 98.6% (保持時間 : 4.009 分)

MS (ESI+) : 409 (M+H)

25 実施例 312

1 - {3 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (1 - メチルシクロヘキシル) -
5 - オキサゾリル] プロパノイル} - 4 - ピペリジノール

収率 : 39%

HPLC 分析 : 純度 96.3% (保持時間 : 4.360 分)

MS (ESI+) : 431 (M+H)

実施例 313

1-(3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(シクロヘキシルスルファニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル)-4-ピペリジノール

5 収率 : 61%

HPLC分析 : 純度 96.6% (保持時間 : 4.491分)

MS (ESI+) : 449 (M+H)

実施例 314

10 1-(3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[(2-ピリジニルメチル)スルファニル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)-4-ピペリジノール

収率 : 21%

HPLC分析 : 純度 94.8% (保持時間 : 2.909分)

MS (ESI+) : 458 (M+H)

実施例 315

15 1-(3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル)-4-ピペリジノール

収率 : 82%

HPLC分析 : 純度 95.7% (保持時間 : 3.013分)

20 MS (ESI+) : 443 (M+H)

実施例 316

1-(3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[2-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)-4-ピペリジノール

25 収率 : 35%

HPLC分析 : 純度 96.3% (保持時間 : 3.316分)

MS (ESI+) : 479 (M+H)

実施例 317

1-(3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラ

ゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収率: 44%

HPLC分析: 純度97.5% (保持時間: 3.760分)

5 MS (ESI+): 429 (M+H)

実施例318

1-{3-[2-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収率: 7%

10 HPLC分析: 純度91.1% (保持時間: 3.806分)

MS (ESI+): 425 (M+H)

実施例319

1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-チエニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

15 収率: 12%

HPLC分析: 純度93.5% (保持時間: 3.873分)

MS (ESI+): 417 (M+H)

実施例320

20 1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収率: 25%

HPLC分析: 純度97.2% (保持時間: 3.544分)

MS (ESI+): 377 (M+H)

実施例321

25 4-(3-{4-フェニル-2-[(E)-2-フェニルエテニル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)チオモルホリン-1,1-ジオキシド

収率: 40%

HPLC分析: 純度99.0% (保持時間: 4.038分)

MS (ESI+): 437 (M+H)

実施例 3 2 2

4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(プロピルスルファニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1-ジオキシド

収率：48%

5 HPLC分析：純度100%（保持時間：4.285分）

MS (ESI+) : 443 (M+H)

実施例 3 2 3

4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチルシクロヘキシル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1-ジオキシド

10 収率：47%

HPLC分析：純度100%（保持時間：4.588分）

MS (ESI+) : 465 (M+H)

実施例 3 2 4

15 4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(シクロヘキシルスルファニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1-ジオキシド

収率：31%

HPLC分析：純度100%（保持時間：4.689分）

MS (ESI+) : 483 (M+H)

実施例 3 2 5

20 4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(シクロヘキシルアミノ)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1-ジオキシド

収率：35%

HPLC分析：純度87.6%（保持時間：3.209分）

MS (ESI+) : 466 (M+H)

25 実施例 3 2 6

4-(3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[(2-ピリジニルメチル)スルファニル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)チオモルホリン-1,1-ジオキシド

収率：42%

HPLC分析：純度99.8%（保持時間：3.073分）

MS (ESI+) : 492 (M+H)

実施例327

4-(3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[(4-メチル-4H-1,2,4-
5 トリアゾール-3-イル)スルファニル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)チオモルホリン-1,1-ジオキシド

収率：32%

HPLC分析：純度99.8%（保持時間：3.204分）

MS (ESI+) : 482 (M+H)

10 実施例328

4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-イソプロピル-1H-イ
ミダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン
-1,1-ジオキシド

収率：59%

15 HPLC分析：純度100%（保持時間：3.171分）

MS (ESI+) : 477 (M+H)

実施例329

4-(3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[2-(ヒドロキシメチル)-1
H-イミダゾール-1-イル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)チオモル
20 ホリン-1,1-ジオキシド

収率：19%

HPLC分析：純度99.6%（保持時間：2.893分）

MS (ESI+) : 465 (M+H)

実施例330

25 4-{3-[2-(4-tert-ブチルフェノキシ)-4-(4-クロロフェニル)
-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1-ジオキシド

収率：28%

HPLC分析：純度93.1%（保持時間：4.856分）

MS (ESI+) : 517 (M+H)

実施例 3 3 1

4-(3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[2-(メチルスルホニル)-1
H-イミダゾール-1-イル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)チオモル
ホリン-1,1-ジオキシド

5 収率: 14%

HPLC分析: 純度100% (保持時間: 3.559分)

MS (ESI+): 513 (M+H)

実施例 3 3 2

10 4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-メチル-1-ピペラジニ
ル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1-ジオキシド
収率: 25%

HPLC分析: 純度88.3% (保持時間: 2.754分)

MS (ESI+): 467 (M+H)

実施例 3 3 3

15 4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラ
ゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,
1-ジオキシド

収率: 39%

HPLC分析: 純度100% (保持時間: 4.033分)

20 MS (ESI+): 463 (M+H)

実施例 3 3 4

4-{3-[2-ベンジル-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]
プロパノイル}チオモルホリン-1,1-ジオキシド

収率: 50%

25 HPLC分析: 純度99.8% (保持時間: 4.043分)

MS (ESI+): 459 (M+H)

実施例 3 3 5

4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(2-チエニル)-5-オキサゾ
リル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1-ジオキシド

収率：31%

HPLC分析：純度99.0%（保持時間：4.115分）

MS (ESI+) : 451 (M+H)

実施例336

- 5 4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-5-オキサゾリル]
プロパノイル}チオモルホリン-1,1-ジオキシド

収率：25%

HPLC分析：純度100%（保持時間：3.816分）

MS (ESI+) : 411 (M+H)

- 10 実施例337

3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-2-
-イル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]
プロピオンアミド

収率：48%

- 15 HPLC分析：純度100%（保持時間：4.958分）

MS (ESI+) : 606 (M+H)

実施例338

- 20 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インダゾール-1-イル)-
5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピ
オンアミド

収率：78%

HPLC分析：純度99.7%（保持時間：4.576分）

MS (ESI+) : 593 (M+H)

実施例339

- 25 4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-2-
-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1'-
-ジオキシド

収率：73%

HPLC分析：純度100%（保持時間：4.724分）

MS (ESI+) : 498 (M+H)

実施例 340

4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インダゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1,1'-ジオキシド

5

収率 : 71%

HPLC分析 : 純度 93.8% (保持時間 : 4.347分)

MS (ESI+) : 485 (M+H)

実施例 341

10 1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収率 : 51%

HPLC分析 : 純度 99.2% (保持時間 : 4.374分)

MS (ESI+) : 464 (M+H)

15 実施例 342

1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール

収率 : 65%

HPLC分析 : 純度 98.9% (保持時間 : 4.067分)

20 MS (ESI+) : 451 (M+H)

実施例 343

3-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チアゾリジン (25mg) およびテトラヒドロフラン (10mL) の混合物に、m-クロロ過安息香酸 (14.4mg) を氷冷下かき混ぜながら加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物を分取HPLCに導入し精製を行って3-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チアゾ

25

リジン-1-オキシド (7.3 mg, 収率 28%) を得た。

HPLC分析: 純度 98.5% (保持時間: 3.628分)

MS (ESI+): 455 (M+H)

実施例 344

- 5 3-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チアゾリジン (25 mg) およびテトラヒドロフラン (10 mL) の混合物に、m-クロロ過安息香酸 (28.8 mg) を氷冷下かき混ぜながら加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、
- 10 飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物を分取HPLCに導入し精製を行って3-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チアゾリジン-1,1-ジオキシド (10.7 mg, 収率 40%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して黄色プリズム晶を得た。融点 136~137℃。
- 15 HPLC分析: 純度 94.8% (保持時間: 4.053分)
- MS (ESI+): 471 (M+H)

実施例 345

- 4-[(ジエチルホスホノ)(フルオロ)メチル]ニトロベンゼン (74 mg)、10% Pd-C (10 mg) およびエタノール (2 mL) の混合物を水素気流下、室温にて1時間かき混ぜた。反応混合物から Pd-C をろ過で除き、ろ液を濃縮した。残さに3-{3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (25 mg)、1-ヒドロキシー-7-アザ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール (20 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
- 25 (27 mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮後、分取HPLCに導入し精製を行って、3-[2-(1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(ジエチルホスホノ)(フルオロ)メチル]フェニル}ブ

ロピオンアミドを得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルより再結晶して無色プリズム晶 (5 mg, 収率 12%) を得た。融点 152-155℃。

MS (ESI+) : 611 (M+H)

実施例 346

- 5 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (41.7 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール (41 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (46 mg)、4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン (60 mg) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮後、分取 HPLC に導入して精製した。得られた油状物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層に 4 規定塩酸 酢酸エチル溶液を加えた後、濃縮して、1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 2 塩酸塩 (25.0 mg, 収率 32%) を得た。エタノール-イソプロピルエーテルより再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 218℃ (分解)。
- 10 酢酸エチル層に 4 規定塩酸 酢酸エチル溶液を加えた後、濃縮して、1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-プロピル-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 2 塩酸塩 (25.0 mg, 収率 32%) を得た。エタノール-イソプロピルエーテルより再結晶して無色プリズム晶を得た。融点 218℃ (分解)。

MS (ESI+) : 473 (M+H)

実施例 347

- 20 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロピオン酸 (51.5 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール (41 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (46 mg)、4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン (60 mg) および N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮後、分取 HPLC に導入して精製した。得られた油状物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮して、1-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(3,
- 25

5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン (54.5 mg, 収率72%)を得た。エタノール-イソプロピルエーテルより再結晶して無色プリズム晶を得た。融点126~127℃。

5 MS (ESI+) : 525 (M+H)

実施例348

3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[2-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-5-オキサゾリル}プロピオン酸 (50 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザ-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール (41 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (46 mg)、4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン (60 mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮後、分取HPLCに導入して精製した。得られた油状物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層に4規定塩酸 酢酸エチル溶液を加えた後、濃縮して、1-(3-{4-(4-クロロフェニル)-2-[2-(メチルスルホニル)-1H-イミダゾール-1-イル]-5-オキサゾリル}プロパノイル)-4-[(1-メチル-4-ピペリジニル)メチル]ピペラジン 3塩酸 (65.0 mg, 収率66%)を得た。

20 HPLC分析：純度100% (保持時間：2.737分)

MS (ESI+) : 575 (M+H)

実施例349

2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾールプロピオン酸 (19 mg)、(S)-3-(N-Boc-アミノ)ピロリジン (10 mg)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール (8 mg)、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (10 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合物を室温で8時間しんとうした。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層をでろ過した後、濃縮し、残留物を4規定塩酸酢酸エチル溶液に溶解し、

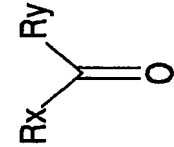
5 5分間放置後、濃縮した。残留物に安息香酸（10mg）、1-ヒドロキシ-7-アザベンズトリアゾール（8mg）、塩酸1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（10mg）、N,N-ジメチルホルムアミド（1mL）を加え、室温で16時間しんとうした。反応混合物を直接
5 分取HPLCに注入して精製し、目的物を得た。

実施例350～394

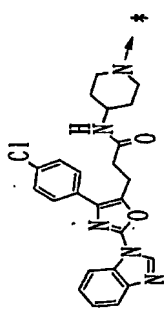
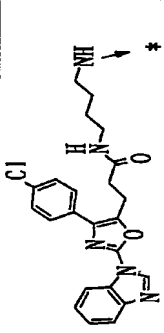
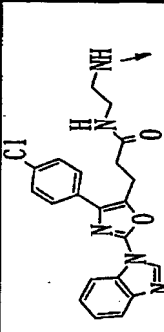
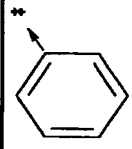
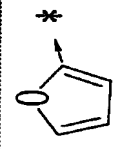
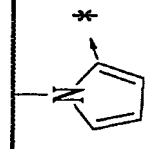
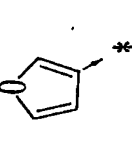
実施例349と同様にして、目的物を得た。

実施例349～394の目的物の構造及び純度は、LC-MS、HPLC
で確認した。該目的物の収量、構造、純度、マススペクトルのデータを〔表
10 1-1〕～〔表1-4〕に示した。

[表 1 - 2]
基本構造


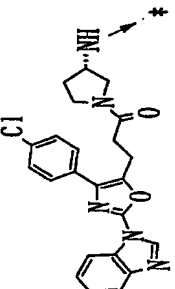
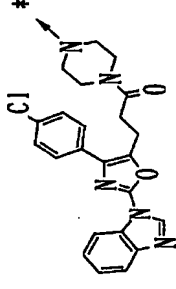
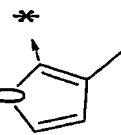
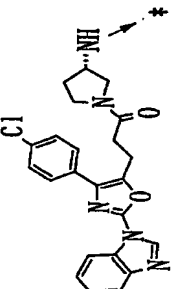
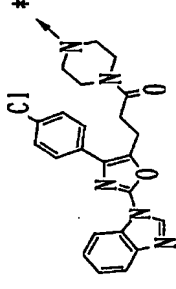

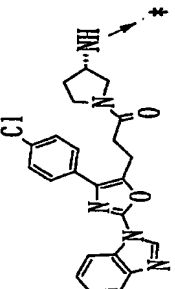
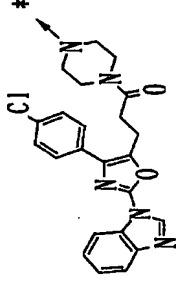


上段：実施例番号
中段：収量、LC-MS純度 (220 nm)
下段：MS (ESI+, m/e)

<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>
<div><div></div></div>	実施例 3 5 7 3.1mg, 98% 544 (M+1)	実施例 3 5 2 15.3mg, 95% 542 (M+1)	実施例 3 5 3 23.2mg, 99% 514 (M+1)
<div><div></div></div>	実施例 3 5 8 16.8mg, 99% 532 (M+1)	実施例 3 5 9 18.1mg, 99% 504 (M+1)	
<div><div></div></div>	実施例 3 6 3 14.3mg, 95% 557 (M+1)	実施例 3 6 4 16.2mg, 95% 545 (M+1)	実施例 3 6 5 18.2mg, 97% 517 (M+1)
<div><div></div></div>	実施例 3 6 9 6.7mg, 95% 544 (M+1)	実施例 3 7 0 16.4mg, 98% 532 (M+1)	実施例 3 7 1 12.2mg, 98% 504 (M+1)

[表 1-3]
基本構造

上段：実施例番号
中段：収量、LC-MS純度 (220 nm)
下段：MS (ESI+, m/e)

Rx / Ry	Rx Ry O					
			実施例 372 20.1mg, 99% 546 (M+1)	実施例 373 22.9mg, 98% 546 (M+1)	実施例 377 23.6mg, 94% 541 (M+1)	実施例 379 18.4mg, 98% 555 (M+1)
			実施例 383 23mg, 99% 544 (M+1)	実施例 384 22.6mg, 98% 544 (M+1)	実施例 385 19.6mg, 98% 558 (M+1)	実施例 385 19.6mg, 98% 558 (M+1)
			実施例 389 21.6mg, 92% 546 (M+1)	実施例 390 20mg, 99% 546 (M+1)	実施例 391 16.9mg, 97% 560 (M+1)	実施例 391 16.9mg, 97% 560 (M+1)

[表 1-4]
基本構造

上段：実施例番号
中段：収量、LC-MS純度 (220 nm)
下段：MS (ESI+, m/e)

<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>		<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Ry</div><div>O</div></div>
<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>		<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Ry</div><div>O</div></div>
<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Ry</div><div>O</div></div>
<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Ry</div><div>O</div></div>
<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Ry</div><div>O</div></div>
<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Rx</div><div>Ry</div></div>	<div><div>Ry</div><div>O</div></div>

実施例 395

2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-
5-オキサゾールプロピオン酸 (22 mg)、3-アミノ-1-Boc-ピ
ロリジン (12 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンズトリアゾール (1
5 0 mg)、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイ
ミド (12 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合物を室
温で 8 時間しんとうした。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽
出した。酢酸エチル層をでろ過した後、濃縮し、残留物に残留物を 4 規定塩
酸酢酸エチル溶液に溶解し、5 分間放置後、濃縮した。残留物に (2R)-
10 テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (12 mg)、1-ヒドロキシベンズ
トリアゾール (20 mg)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (13 mg)、
N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) を加え、室温で 16 時間しんとう
した。反応混合物を、あらかじめアセトニトリルで平衡化したバリアン社製
メガボンドエルト SCX カラム (1 g) に注入し、アセトニトリルで不純
15 物を洗い出した。2 規定アンモニアメタノール溶液で目的物を溶出し、濃縮
した。

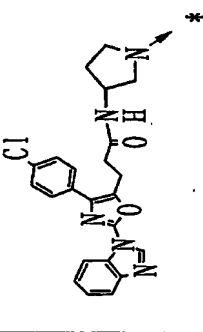
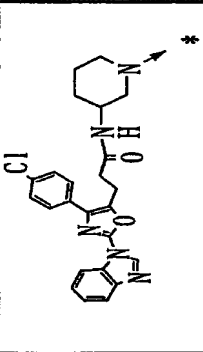
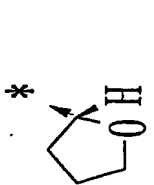
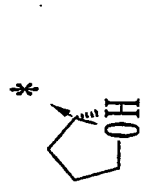
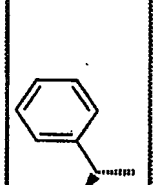
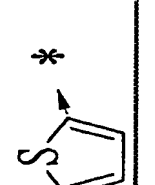
実施例 396 ~ 454

実施例 395 と同様にして、目的物を得た。

実施例 395 ~ 454 の目的物の構造及び純度は、LC-MS、HPLC
20 で確認した。該目的物の収量、構造、純度、マススペクトルのデータを [表
2-1] ~ [表 2-8] に示した。

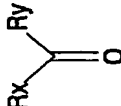
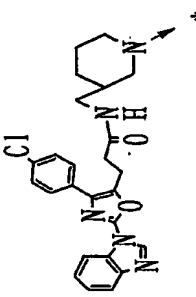
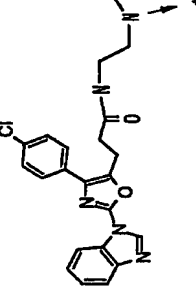
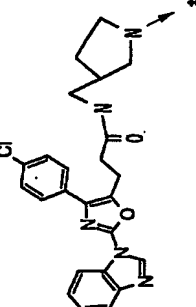
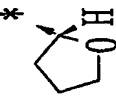
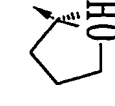
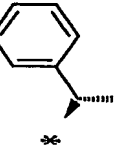

上段：実施例番号
中段：収量、LC-MS純度 (220 nm)
下段：MS (ESI+, m/e)

[表 2-1]
基本構造

<div>Rx / Ry</div>	<div></div>	<div></div>
<div></div>	<div>実施例 3 9 5 19.2mg, 96% 534(M+1)</div>	<div>実施例 3 9 6 18.2mg, 91% 548(M+1)</div>
<div></div>		<div>実施例 3 9 9 15.1mg, 98% 548(M+1)</div>
<div></div>	<div>実施例 4 0 2 13.3mg, 80% 568(M+1)</div>	<div>実施例 4 0 3 13.5mg, 83% 582(M+1)</div>
<div></div>	<div>実施例 4 0 5 12.7mg, 90% 546(M+1)</div>	<div>実施例 4 0 6 11.1mg, 91% 560(M+1)</div>

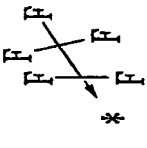
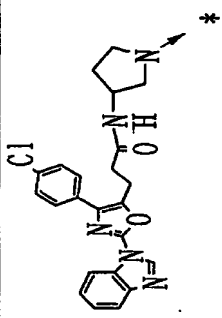
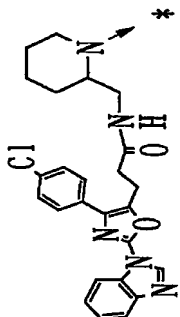
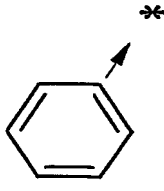
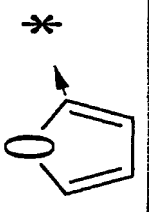
[表 2-2]
基本構造

上段：実施例番号
中段：収量、LC-MS純度 (220 nm)
下段：MS (ESI+, m/e)

Rx Ry		
		
* 	実施例 397 23.2mg, 85% 562 (M+1)	実施例 398 23.3mg, 91% 522 (M+1)
* 	実施例 400 19.9mg, 87% 562 (M+1)	実施例 401 21.3mg, 94% 522 (M+1)
	実施例 404 20.8mg, 80% 556 (M+1)	
* 	実施例 407 15.2mg, 91% 574 (M+1)	実施例 409 10.2mg, 94% 560 (M+1)

[表 2-3]
基本構造

上段：実施例番号
中段：収量、LC-MS純度 (220 nm)
下段：MS (ESI+, m/e)

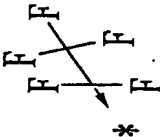
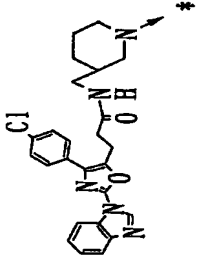
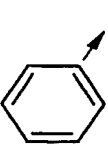
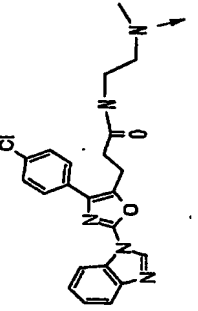

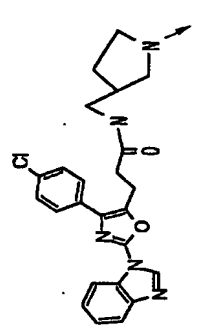
<div>Rx Ry</div>	<div>Rx Ry</div>	
<div></div>	<div></div>	<div></div>
<div>実施例 4 1 0 9.3mg, 81% 582(M+1)</div>	<div>実施例 4 1 1 15.2mg, 80% 610(M+1)</div>	<div>実施例 4 1 2 8mg, 83% 596(M+1)</div>
<div></div>		<div>実施例 4 1 7 15.9mg, 92% 554(M+1)</div>
<div></div>		<div>実施例 4 2 2 34.2mg, 94% 544(M+1)</div>

[表 2-4]
基本構造

上段：実施例番号

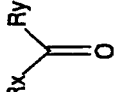
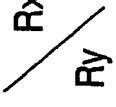

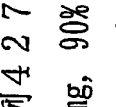
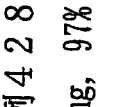


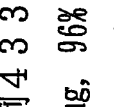
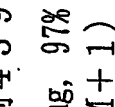
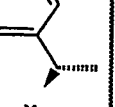
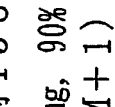
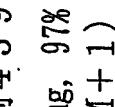


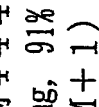

中段：収量、LC-MS純度 (220 nm)

下段：MS (ESI+, m/e)

基本構造	Rx Ry	Rx Ry O	中段：収量、LC-MS純度 (220 nm) 下段：MS (ESI+, m/e)
	実施例 4 1 3 14.7mg, 80% 610(M+1)		
	実施例 4 1 8 22mg, 93% 568(M+1)		実施例 4 1 5 4.7mg, 80% 596(M+1)
	実施例 4 2 3 24mg, 91% 558(M+1)		実施例 4 2 0 10.9mg, 85% 554(M+1)
	実施例 4 2 4 32mg, 94% 518(M+1)		実施例 4 2 5 17.5mg, 87% 544(M+1)

[表 2-5]
基本構造

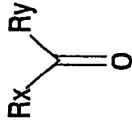

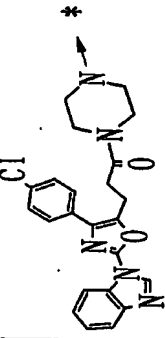
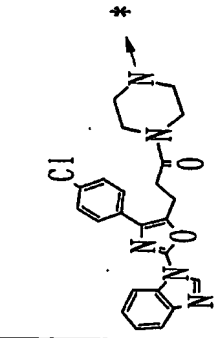
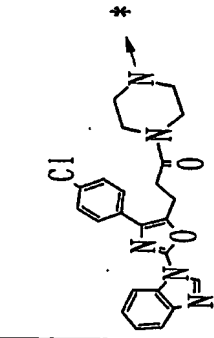
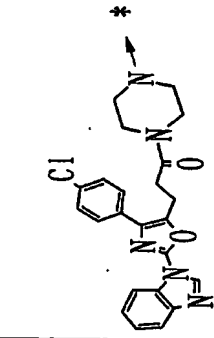
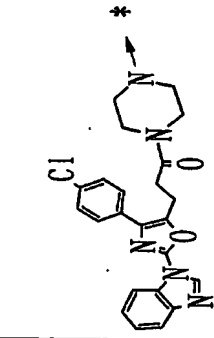
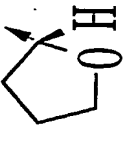
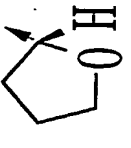
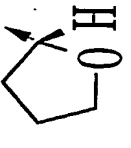
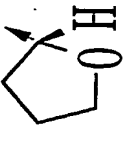
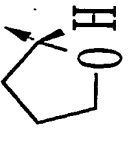
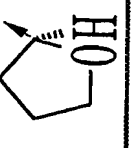
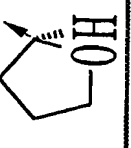
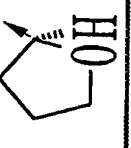
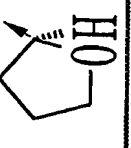
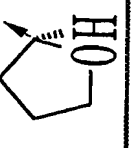
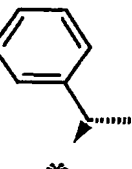
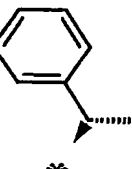
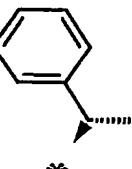
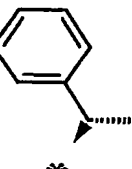
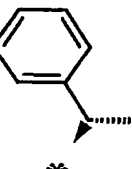
上段：実施例番号
中段：収量、LC-MS純度 (220 nm)
下段：MS (ESI+, m/e)

[表 2-6]

基本構造

上段：実施例番号
中段：収量、LC-MS純度 (220 nm)
下段：MS (ESI+, m/e)

<div style="text-align: center;"> $\text{Rx} \quad \text{Ry}$  </div>				
<div style="text-align: center;"> Rx / Ry  </div>				
<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>
<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>
<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>
<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>	<div style="text-align: center;">  </div>

[表 2-7]
基本構造

上段：実施例番号
中段：収量、LC-MS純度 (220 nm)
下段：MS (ESI+, m/e)

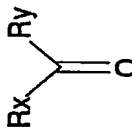
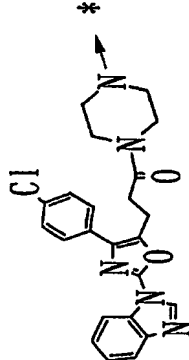
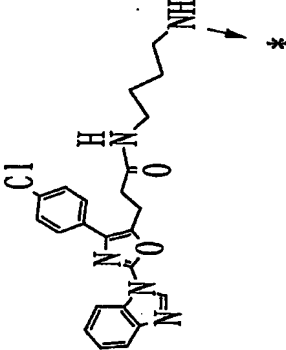
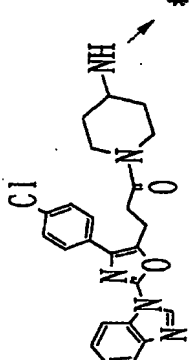
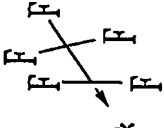
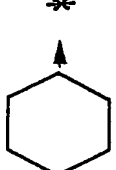
$\begin{array}{c} \text{Rx} \\ \hline \text{Ry} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{Rx} \\ \text{Ry} \end{array}$		
実施例 4 4 5 19.2mg, 89% 610 (M+1)	実施例 4 4 9 24.4mg, 94% 568 (M+1)	実施例 4 5 0 43.1mg, 89% 572 (M+1)	実施例 4 5 3 2.1mg, 80% 546 (M+1)
実施例 4 5 1 38.9mg, 97% 558 (M+1)	実施例 4 5 2 28.1mg, 83% 562 (M+1)		

[表 2-8]
基本構造

上段：実施例番号

中段：収量、LC-MS純度 (220 nm)

下段：MS (ESI+, m/e)

$\frac{Rx}{Ry}$	$Rx \quad Ry$ 			
			実施例 4 4 7 25.6mg, 88% 584 (M+1)	実施例 4 4 8 23.6mg, 90% 596 (M+1)
	実施例 4 5 4 5mg, 92% 546 (M+1)			

実施例 4 5 5

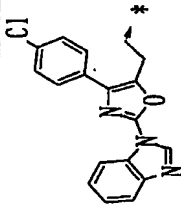
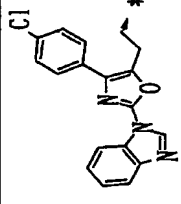
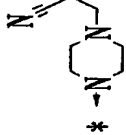

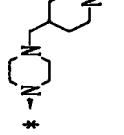
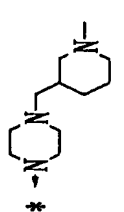
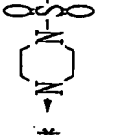
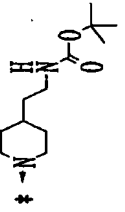
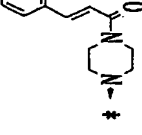
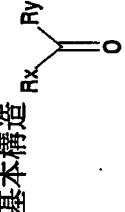
2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-
5-オキサゾールプロピオン酸 (37 mg)、4-(2-シアノエチル) ピ
ペラジン (20 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンズトリアゾール (2
5 0 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド
(20 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 ml) の混合物を室温で
8 時間しんとうした。反応混合物を直接分取HPLCに注入して精製し、目
的物を得た。

実施例 4 5 6 ~ 4 6 1

10 実施例 4 5 5 と同様にして、目的物を得た。

実施例 4 5 5 ~ 4 6 1 の目的物の構造及び純度は、LC-MS、HPLC
で確認した。該目的物の収量、構造、純度、マススペクトルのデータを [表
3] に示した。

[表 3]

$\frac{Rx}{Ry}$		$\frac{Rx}{Ry}$	
* 	実施例 4 5 5 30.4mg, 95% 489 (M+1)	* 	実施例 4 5 9 20mg, 97% 538 (M+1)
* 	実施例 4 5 6 7.7mg, 94% 547 (M+1)	* 	実施例 4 6 0 32.9mg, 99% 547 (M+1)
* 	実施例 4 5 7 10mg, 99% 528 (M+1)	* 	実施例 4 6 1 18.5mg, 94% 578 (M+1)
* 	実施例 4 5 8 13.5mg, 93% 566 (M+1)	基本構造 	上段：実施例番号 中段：収量、LC-MS純度(220 nm) 下段：MS (ESI+, m/e)

実施例 462

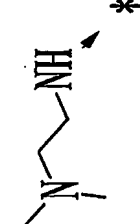
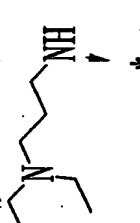


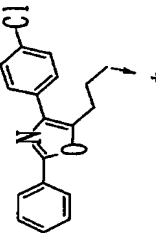

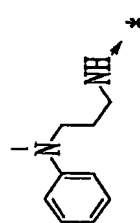
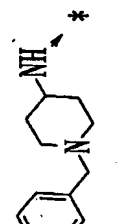
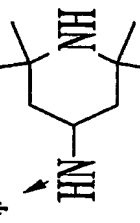
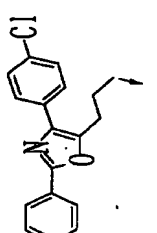
- 4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾールブタン酸 (3
5 mg)、N, N-ジメチルエチレンジアミン (15 mg)、1-ヒドロキ
シ-7-アザベンズトリアゾール (2.0 mg)、1-エチル-3-(3-ジメ
5 チルアミノプロピル)カルボジイミド (20 mg)、N, N-ジメチルホルム
アミド (1 ml) の混合物を室温で8時間しんとうした。反応混合物を直接
分取HPLCに注入して精製し、目的物を得た。

実施例 463～502

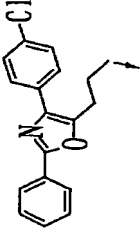
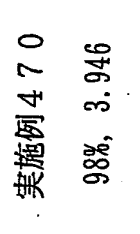
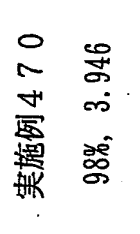
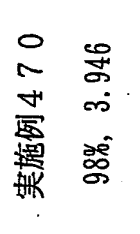
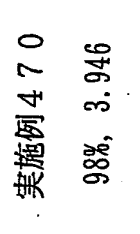
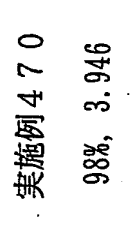
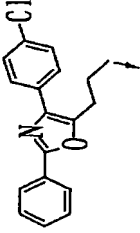
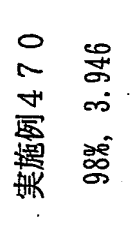
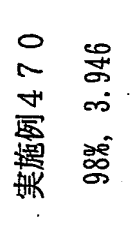
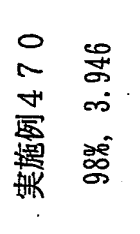
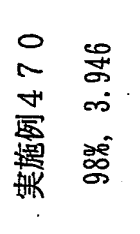
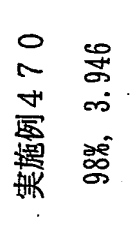
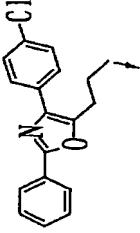
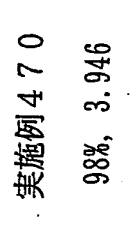
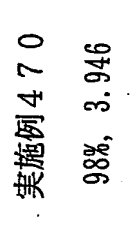
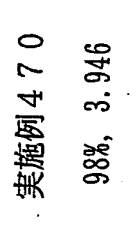
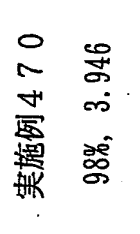
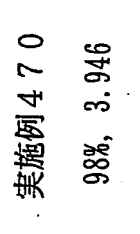
実施例 462と同様にして、目的物を得た。

- 10 実施例 462～502の目的物の構造及び純度は、LC-MS、HPLC
で確認した。該目的物の構造、純度 (HPLC保持時間)、マススペクトル
のデータを [表 4-1] ～ [表 4-5] に示した。

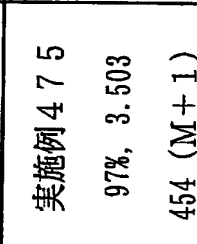
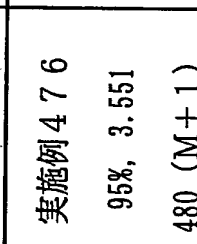
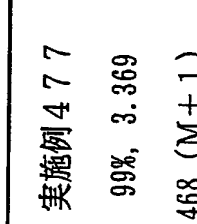
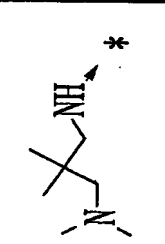
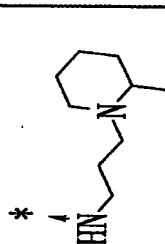
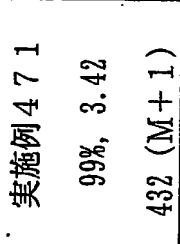
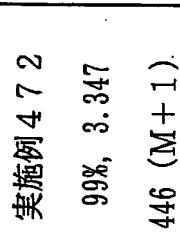
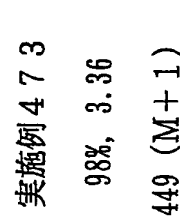
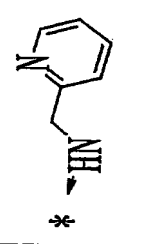
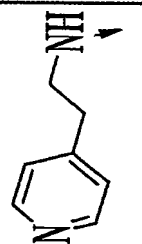
[表 4-1]

基本構造	Rx Ry	上段：実施例番号 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間 (分) 下段：MS (APCI+, m/e)		
Rx / Ry				
	実施例 4 6 2 100%, 3.366 412 (M+1)	実施例 4 6 3 94%, 3.431 454 (M+1)	実施例 4 6 4 98%, 3.463 452 (M+1)	実施例 4 6 5 99%, 3.354 454 (M+1)
Rx / Ry				
	実施例 4 6 6 100%, 3.08 481 (M+1)	実施例 4 6 7 95%, 3.692 488 (M+1)	実施例 4 6 8 92%, 3.643 514 (M+1)	実施例 4 6 9 99%, 3.482 480 (M+1)

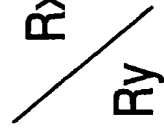
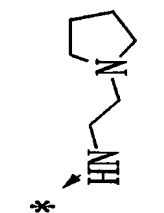
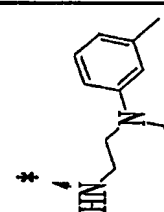
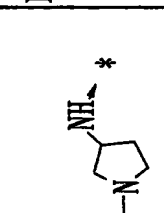
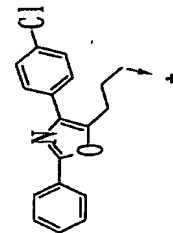
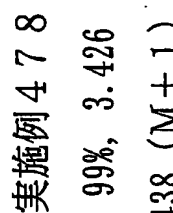
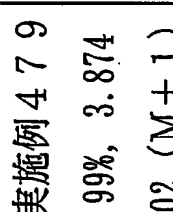
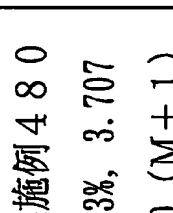
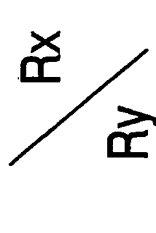
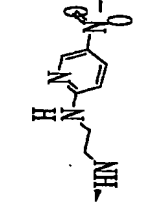
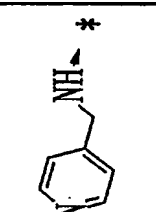

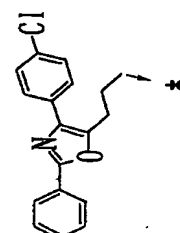
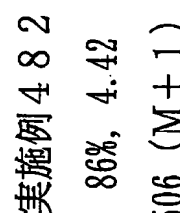
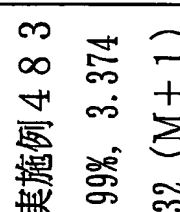
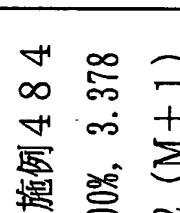
[表 4-2]

基本構造	Rx Ry	Rx Ry	Rx Ry	Rx Ry	Rx Ry
					
					
					

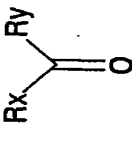
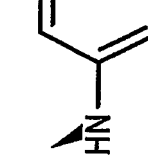
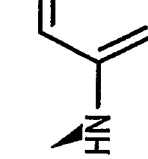
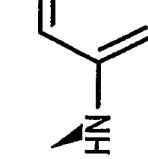
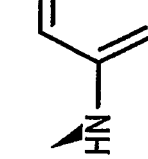
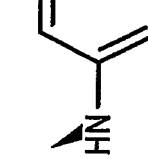
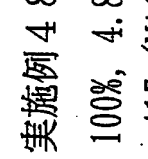
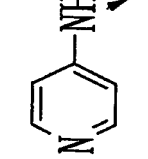
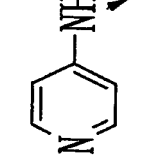
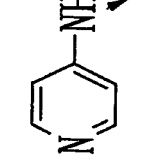
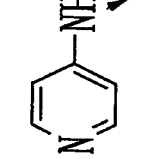
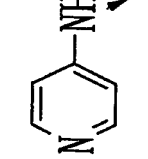
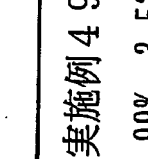
上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間 (分)
 下段：MS (APCI+, m/e)



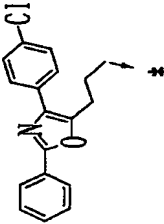
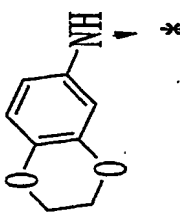
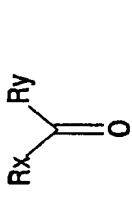
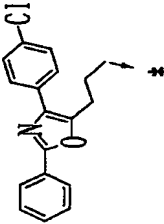
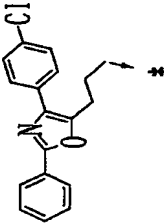
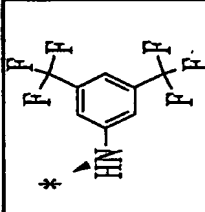
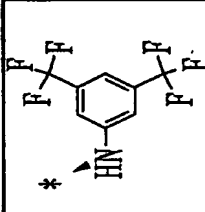
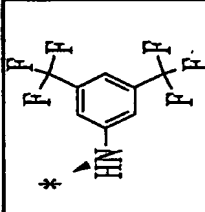
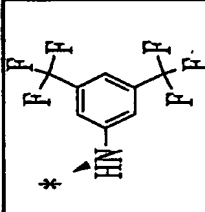
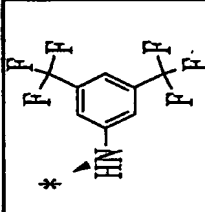
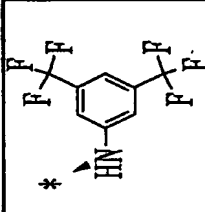
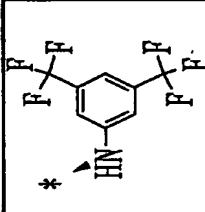
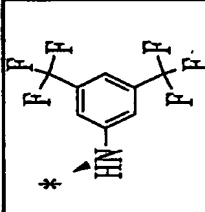
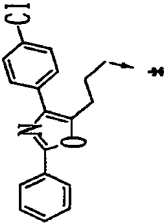
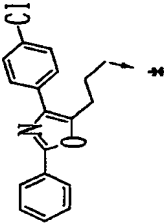
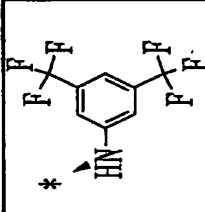
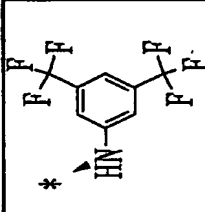
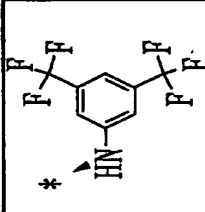
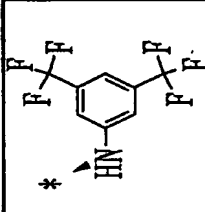
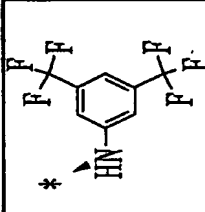
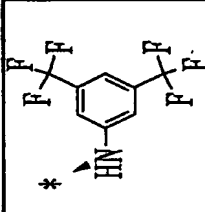
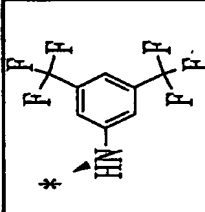
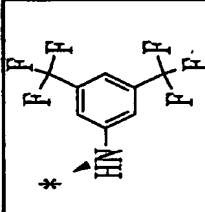
[表 4-3]

基本構造	Rx	Ry	上段：実施例番号 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間 (分) 下段：MS (APCI+, m/e)
<div data-bbox="511 1543 673 1669">  </div> <div data-bbox="511 1501 673 1543">Rx</div> <div data-bbox="511 1606 673 1669">Ry</div>	<div data-bbox="511 1249 673 1459">  </div> <div data-bbox="511 1228 673 1249">*</div>	<div data-bbox="511 997 673 1207">  </div> <div data-bbox="511 966 673 997">*</div>	<div data-bbox="511 724 673 934">  </div> <div data-bbox="511 703 673 724">*</div>
<div data-bbox="714 1501 885 1732">  </div> <div data-bbox="714 1491 901 1501">Rx</div> <div data-bbox="714 1606 901 1669">Ry</div>	<div data-bbox="714 1249 885 1459">  </div> <div data-bbox="714 1228 901 1249">*</div>	<div data-bbox="714 997 885 1207">  </div> <div data-bbox="714 966 901 997">*</div>	<div data-bbox="714 724 885 934">  </div> <div data-bbox="714 703 901 724">*</div>
<div data-bbox="917 1501 1071 1732">  </div> <div data-bbox="917 1491 1079 1501">Rx</div> <div data-bbox="917 1606 1079 1669">Ry</div>	<div data-bbox="917 1249 1071 1459">  </div> <div data-bbox="917 1228 1079 1249">*</div>	<div data-bbox="917 997 1071 1207">  </div> <div data-bbox="917 966 1079 997">*</div>	<div data-bbox="917 724 1071 934">  </div> <div data-bbox="917 703 1079 724">*</div>
<div data-bbox="1096 1501 1274 1732">  </div> <div data-bbox="1096 1491 1282 1501">Rx</div> <div data-bbox="1096 1606 1282 1669">Ry</div>	<div data-bbox="1096 1249 1274 1459">  </div> <div data-bbox="1096 1228 1282 1249">*</div>	<div data-bbox="1096 997 1274 1207">  </div> <div data-bbox="1096 966 1282 997">*</div>	<div data-bbox="1096 724 1274 934">  </div> <div data-bbox="1096 703 1282 724">*</div>

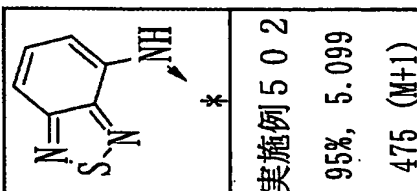
[表 4-4]

基本構造	Rx Ry 	上段：実施例番号 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間 (分) 下段：MS (APCI+, m/e)		
Rx Ry 	* 			
	実施例 486 100%, 4.877 417 (M+1)	実施例 487 100%, 4.844 477 (M+1)	実施例 488 97%, 5.331 507 (M+1)	実施例 489 99%, 5.308 493 (M+1)
Rx Ry 				
	実施例 490 99%, 3.534 418 (M+1)	実施例 491 100%, 3.628 468 (M+1)	実施例 492 95%, 5.026 474 (M+1)	実施例 493 96%, 4.923 435 (M+1)

[表 4-5]

基本構造		Rx	Ry
			
			
			
			
			
			
			
			
			

上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間 (分)
 下段：MS (APCI+, m/e)



実施例 502
 95%, 5.099
 475 (M+1)

実施例 503

2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-
5-オキサゾールプロピオン酸(37mg)、4-[(2,4-ジオキソ-1,
3-チアゾリジン-5-イル)メチル]アニリン(35mg)、1-ヒドロキ
5 シー7-アザベンズトリアゾール(20mg)、1-エチル-3-(3-ジメ
チルアミノプロピル)カルボジイミド(20mg)、N,N-ジメチルホルム
アミド(1ml)の混合物を室温で8時間しんとうした。反応混合物を直接
分取HPLCに注入して精製し、目的物を得た。

実施例 504~508

10 実施例 503と同様にして、目的物を得た。

実施例 503~508の目的物の構造及び純度は、LC-MS、HPLC
で確認した。該目的物の構造、純度(HPLC保持時間)、マスペクトル
のデータを[表5]に示した。

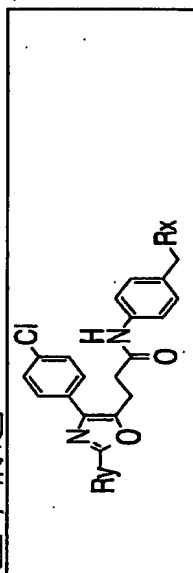
[表 5]

上段：実施例番号

基本構造

中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間

下段：MS (APCI+, m/e)



$\frac{Rx}{Ry}$		
	実施例 503 100%, 4.278 572 (M+1)	実施例 504 99%, 3.998 525 (M+1)
	実施例 505 98%, 3.299 536 (M+1)	実施例 506 97%, 3.055 489 (M+1)
	実施例 507 100%, 4.647 546 (M+1)	実施例 508 99%, 4.315 499 (M+1)

実施例 509～874

カルボン酸 (0.06 mmol)、アミン (0.06 mmol)、アルゴノート社製
PS-カルボジイミド樹脂 (0.94 meq/g, 96 mg)、ジクロロメタン
(0.7 ml) の混合物を 96 穴フレックスケムフィルター付プレートを用
5 い、20 時間しんとうした。樹脂をろ過で除き、ろ液を濃縮して残留物を分
取 HPLC で精製して、目的物を得た。

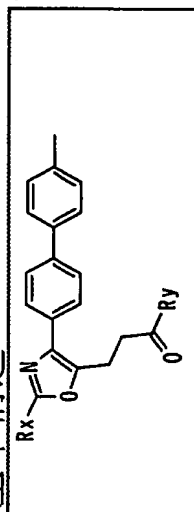
該目的物の構造、純度 (HPLC 保持時間)、マススペクトルのデータを
[表 6-1] ～ [表 6-4]、[表 7-1] ～ [表 7-4]、[表 8-1]
～ [表 8-2]、[表 9-1] ～ [表 9-4]、[表 10-1] ～ [表 10
10 -4]、[表 11-1] ～ [表 11-4]、[表 12-1] ～ [表 12-4]、
[表 13-1] ～ [表 13-4] および [表 14] に示した。

[表6-1]

上段：実施例番号

基本構造

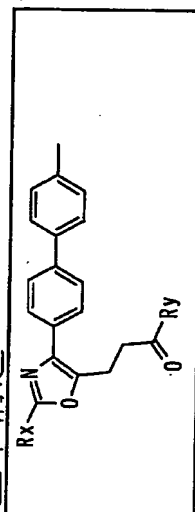
中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
下段：MS (APCI+, m/e)



$\frac{R_x}{R_y}$	CH_3^*			
	実施例 509 92%, 3.91分 547 (M+1)	実施例 510 99%, 4.64分 631 (M+1)	実施例 511 98%, 4.13分 607 (M+1)	実施例 512 100%, 4.32分 639 (M+1)
	実施例 516 93%, 2.99分 429 (M+1)	実施例 517 100%, 3.68分 513 (M+1)	実施例 518 98%, 3.21分 489 (M+1)	実施例 519 97%, 3.45分 521 (M+1)
	実施例 523 100%, 3.08分 398 (M+1)	実施例 524 99%, 3.78分 482 (M+1)	実施例 525 95%, 3.31分 458 (M+1)	実施例 526 98%, 3.53分 490 (M+1)
	実施例 530 94%, 2.98分 426 (M+1)	実施例 531 99%, 3.67分 510 (M+1)	実施例 532 96%, 3.20分 486 (M+1)	実施例 533 99%, 3.44分 518 (M+1)

[表6-2]

基本構造



上段：実施例番号

中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間

下段：MS (APCI+, m/e)

Rx / Ry			
	実施例 513 100%, 4.14分 683 (M+1)	実施例 514 99%, 4.62分 629 (M+1)	実施例 515 95%, 4.38分 615 (M+1)
	実施例 520 100%, 3.30分 565 (M+1)	実施例 521 87%, 3.65分 511 (M+1)	実施例 522 99%, 3.42分 497 (M+1)
	実施例 527 100%, 3.37分 534 (M+1)	実施例 528 98%, 3.74分 480 (M+1)	実施例 529 95%, 3.53分 466 (M+1)
	実施例 534 99%, 3.28分 562 (M+1)	実施例 535 97%, 3.64分 508 (M+1)	実施例 536 99%, 3.41分 494 (M+1)

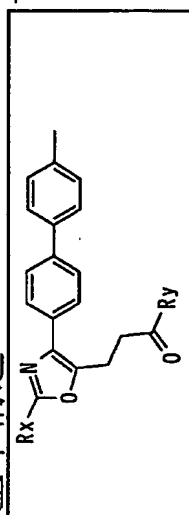
[表 6-3]

上段：実施例番号

基本構造

中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間

下段：MS (APCI+, m/e)



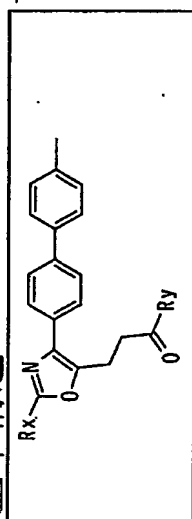
$\frac{Rx}{Ry}$				
* 	実施例 537 99%, 3.49分 427 (M+1)	実施例 538 99%, 4.40分 511 (M+1)	実施例 539 100%, 3.77分 487 (M+1)	実施例 540 99%, 4.03分 519 (M+1)
* 	実施例 544 89%, 3.01分 434 (M+1)	実施例 545 99%, 3.70分 518 (M+1)	実施例 546 99%, 3.23分 494 (M+1)	実施例 547 99%, 3.47分 526 (M+1)
* 	実施例 550 91%, 3.00分 404 (M+1)	実施例 551 98%, 3.70分 488 (M+1)	実施例 552 96%, 3.23分 464 (M+1)	実施例 553 97%, 3.47分 496 (M+1)

[表6-4]

上段：実施例番号

基本構造

中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)



$\frac{Rx}{Ry}$			
*	実施例 541 100%, 3.81分 563 (M+1)	実施例 542 98%, 4.35分 509 (M+1)	実施例 543 100%, 4.04分 495 (M+1)
*	実施例 548 100%, 3.31分 570 (M+1)	実施例 549 100%, 3.68分 516 (M+1)	
*	実施例 554 98%, 3.31分 540 (M+1)	実施例 555 84%, 3.68分 486 (M+1)	実施例 556 94%, 3.45分 472 (M+1)

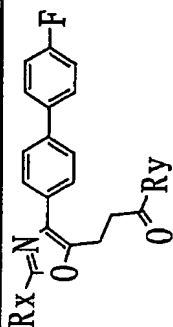
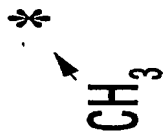
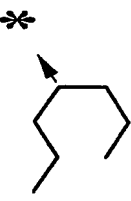

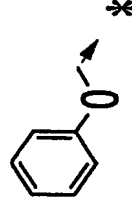
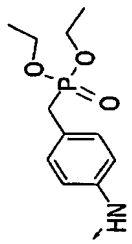
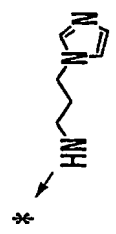
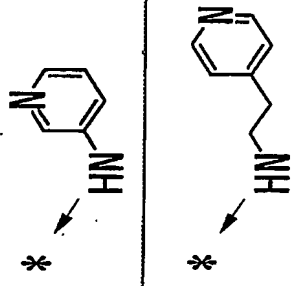
[表 7-1]

上段：実施例番号

基本構造

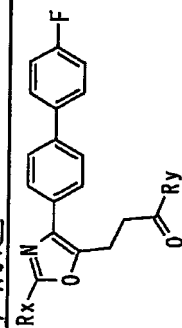
中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間

下段：MS (APCI+, m/e)

					
Rx / Ry					
	実施例 557 96%, 3.81分 551 (M+1)	実施例 558 99%, 4.53分 635 (M+1)	実施例 559 100%, 4.02分 611 (M+1)	実施例 560 100%, 4.21分 643 (M+1)	
	実施例 564 98%, 2.88分 433 (M+1)	実施例 565 90%, 3.59分 517 (M+1)	実施例 566 99%, 3.12分 493 (M+1)	実施例 567 93%, 3.36分 525 (M+1)	
	実施例 571 96%, 2.97分 402 (M+1)	実施例 572 100%, 3.69分 486 (M+1)	実施例 573 94%, 3.20分 462 (M+1)	実施例 574 98%, 3.44分 494 (M+1)	
	実施例 578 93%, 2.88分 430 (M+1)	実施例 579 91%, 3.58分 514 (M+1)	実施例 580 96%, 3.11分 490 (M+1)	実施例 581 89%, 3.34分 522 (M+1)	

[表7-2]

基本構造



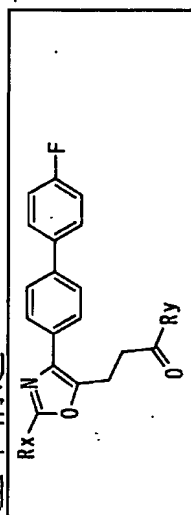
上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

$\frac{Rx}{Ry}$			
	実施例 561 100%, 4.04分 687 (M+1)	実施例 562 96%, 4.51分 633 (M+1)	実施例 563 100%, 4.27分 619 (M+1)
	実施例 568 95%, 3.21分 569 (M+1)	実施例 569 88%, 3.57分 515 (M+1)	実施例 570 100%, 3.33分 501 (M+1)
	実施例 575 98%, 3.28分 538 (M+1)	実施例 576 97%, 3.67分 484 (M+1)	実施例 577 98%, 3.44分 470 (M+1)
	実施例 582 92%, 3.20分 566 (M+1)	実施例 583 89%, 3.56分 512 (M+1)	実施例 584 98%, 3.33分 498 (M+1)

[表 7-3]

上段：実施例番号

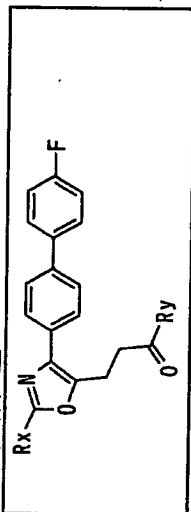
基本構造

中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
下段：MS (APCI+, m/e).

$\frac{Rx}{Ry}$				
* 	実施例 585 100%, 3.38分 431 (M+1)	実施例 586 97%, 4.28分 515 (M+1)	実施例 587 100%, 3.66分 491 (M+1)	実施例 588 99%, 3.92分 523 (M+1)
* 	実施例 592 92%, 2.90分 438 (M+1)	実施例 593 94%, 3.62分 522 (M+1)	実施例 594 93%, 3.14分 498 (M+1)	実施例 595 99%, 3.38分 530 (M+1)
* 	実施例 599 89%, 2.90分 408 (M+1)	実施例 600 91%, 3.61分 492 (M+1)	実施例 601 92%, 3.14分 468 (M+1)	実施例 602 98%, 3.38分 500 (M+1)

[表 7-4]

基本構造



上段：実施例番号

中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間

下段：MS (APCI+, m/e)

Rx Ry				
* 	実施例 589 100%, 3.71分 567 (M+1)			
* 	実施例 596 95%, 3.22分 574 (M+1)	実施例 597 90%, 3.59分 520 (M+1)	実施例 598 98%, 3.35分 506 (M+1)	実施例 599 100%, 3.92分 499 (M+1)
* 	実施例 603 91%, 3.23分 544 (M+1)	実施例 604 91%, 3.58分 490 (M+1)	実施例 605 92%, 3.35分 476 (M+1)	

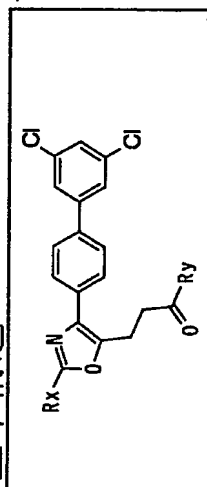
[表8-2]

上段：実施例番号

基本構造

中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間

下段：MS (APCI+, m/e)



Rx Ry					
* 	実施例 623 98%, 4.76分 565 (M+1)	実施例 624 94%, 4.12分 541 (M+1)	実施例 625 100%, 4.34分 573 (M+1)	実施例 626 100%, 4.14分 617 (M+1)	実施例 627 98%, 4.71分 563 (M+1)
* 	実施例 628 100%, 3.97分 572 (M+1)	実施例 629 99%, 3.48分 548 (M+1)	実施例 630 99%, 3.70分 580 (M+1)	実施例 631 100%, 3.55分 624 (M+1)	実施例 632 95%, 3.94分 570 (M+1)
* 	実施例 633 99%, 3.97分 542 (M+1)	実施例 634 96%, 3.49分 518 (M+1)	実施例 635 98%, 3.70分 550 (M+1)	実施例 636 98%, 3.55分 594 (M+1)	実施例 637 97%, 3.93分 540 (M+1)

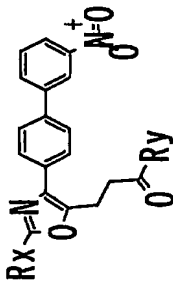
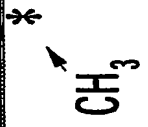
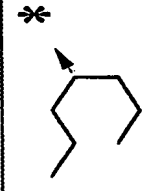
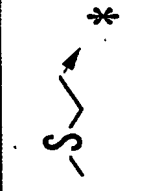
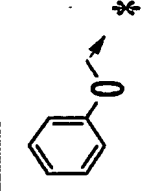
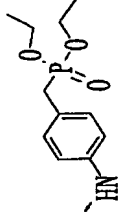
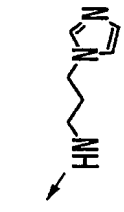
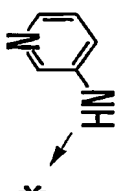
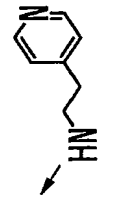
[表 9-1]

基本構造

上段：実施例番号

中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間

下段：MS (APCI+, m/e)

					
RX Ry					
	実施例 638 100%, 3.77分 578 (M+1)	実施例 639 98%, 4.49分 662 (M+1)	実施例 640 88%, 3.98分 638 (M+1)	実施例 641 100%, 4.16分 670 (M+1)	
	実施例 645 100%, 2.88分 460 (M+1)	実施例 646 94%, 3.59分 544 (M+1)	実施例 647 90%, 3.11分 520 (M+1)	実施例 648 90%, 3.34分 552 (M+1)	
	実施例 652 92%, 2.95分 429 (M+1)	実施例 653 89%, 3.67分 513 (M+1)	実施例 654 87%, 3.19分 489 (M+1)	実施例 655 94%, 3.41分 521 (M+1)	
	実施例 659 96%, 2.87分 457 (M+1)	実施例 660 89%, 3.58分 541 (M+1)	実施例 661 90%, 3.10分 517 (M+1)	実施例 662 91%, 3.34分 549 (M+1)	

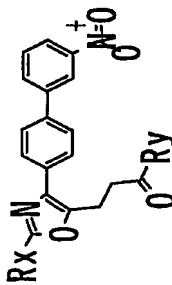
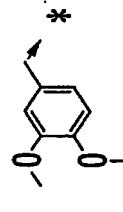


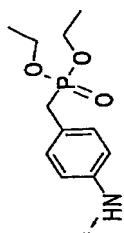
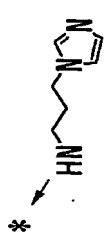
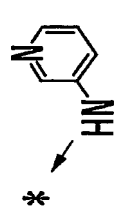
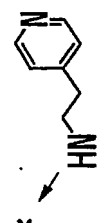
[表9-2]

上段：実施例番号

基本構造

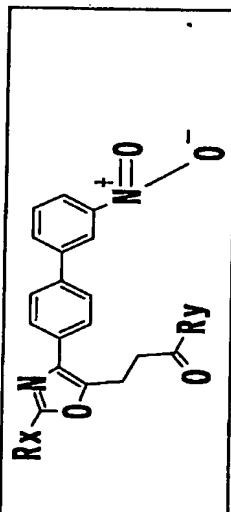
中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間

下段：MS (APCI+, m/e)

		下段: MS (APCI+, m/e)		
Rx / Ry				
	実施例 642 100%, 3.99分 714 (M+1)	実施例 643 96%, 4.46分 660 (M+1)	実施例 644 100%, 4.22分 646 (M+1)	
	実施例 649 100%, 3.20分 596 (M+1)	実施例 650 93%, 3.55分 542 (M+1)	実施例 651 100%, 3.32分 528 (M+1)	
	実施例 656 98%, 3.26分 565 (M+1)	実施例 657 90%, 3.65分 511 (M+1)	実施例 658 100%, 3.42分 497 (M+1)	
	実施例 663 100%, 3.19分 593 (M+1)	実施例 664 91%, 3.55分 539 (M+1)	実施例 665 100%, 3.31分 525 (M+1)	

[表9-3]

基本構造



上段：実施例番号

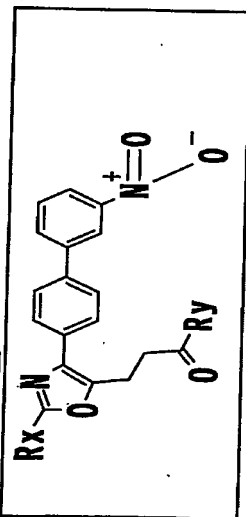
中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間

下段：MS (APCI+, m/e)

$\frac{Rx}{Ry}$	CH_3^*			
	実施例 666 100%, 3.35分 458 (M+1)	実施例 667 92%, 4.25分 542 (M+1)	実施例 668 98%, 3.62分 518 (M+1)	実施例 669 98%, 3.86分 550 (M+1)
	実施例 673 96%, 2.87分 465 (M+1)	実施例 674 95%, 3.58分 549 (M+1)	実施例 675 90%, 3.10分 525 (M+1)	実施例 676 89%, 3.34分 557 (M+1)
	実施例 680 95%, 2.86分 435 (M+1)	実施例 681 92%, 3.59分 519 (M+1)	実施例 682 92%, 3.10分 495 (M+1)	実施例 683 90%, 3.35分 527 (M+1)

[表 9-4]

基本構造



上段：実施例番号

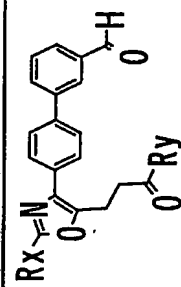
中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間

下段：MS (APCI+, m/e)

Rx / Ry			
*	実施例 670 100%, 3.68分 594 (M+1)	実施例 671 97%, 4.20分 540 (M+1)	実施例 672 97%, 3.88分 526 (M+1)
*	実施例 677 100%, 3.21分 601 (M+1)	実施例 678 97%, 3.57分 547 (M+1)	実施例 679 100%, 3.34分 533 (M+1)
*	実施例 684 100%, 3.20分 571 (M+1)	実施例 685 90%, 3.56分 517 (M+1)	実施例 686 100%, 3.34分 503 (M+1)

[表 10-1]

基本構造

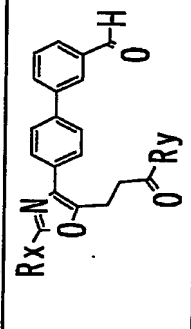


上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

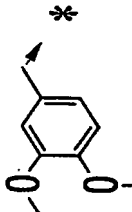
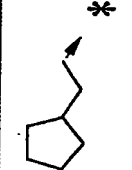
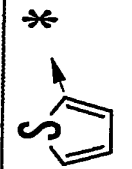
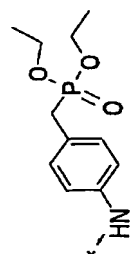
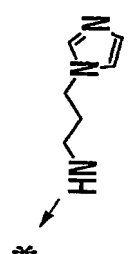
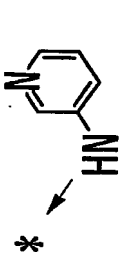
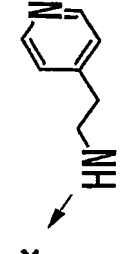
$\frac{Rx}{Ry}$				
	実施例 687 94%, 3.60分 561 (M+1)	実施例 688 86%, 4.33分 645 (M+1)	実施例 689 94%, 3.81分 621 (M+1)	実施例 690 95%, 4.02分 653 (M+1)
	実施例 694 96%, 2.70分 443 (M+1)	実施例 695 99%, 3.43分 527 (M+1)	実施例 696 96%, 2.94分 503 (M+1)	実施例 697 96%, 3.20分 535 (M+1)
	実施例 701 97%, 2.77分 412 (M+1)	実施例 702 95%, 3.52分 496 (M+1)	実施例 703 88%, 3.01分 472 (M+1)	実施例 704 96%, 3.26分 504 (M+1)
	実施例 708 97%, 2.69分 440 (M+1)	実施例 709 97%, 3.43分 524 (M+1)	実施例 710 94%, 2.93分 500 (M+1)	実施例 711 96%, 3.18分 532 (M+1)

[表 10-2]

基本構造

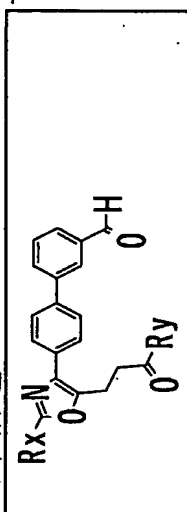


上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

Rx Ry			
 * HN	実施例 691 91%, 3.85分 697 (M+1)	実施例 692 95%, 4.30分 643 (M+1)	実施例 693 100%, 4.05分 629 (M+1)
 * HN	実施例 698 96%, 3.04分 579 (M+1)	実施例 699 100%, 3.42分 525 (M+1)	実施例 700 98%, 3.16分 511 (M+1)
 * HN	実施例 705 92%, 3.10分 548 (M+1)	実施例 706 99%, 3.49分 494 (M+1)	実施例 707 84%, 3.27分 480 (M+1)
 * HN	実施例 712 93%, 3.04分 576 (M+1)	実施例 713 100%, 3.41分 522 (M+1)	実施例 714 91%, 3.14分 508 (M+1)

[表 10-3]

基本構造

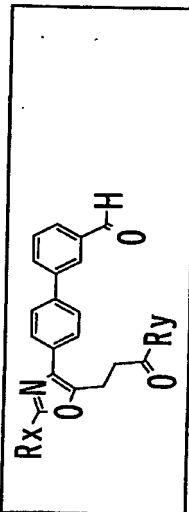


上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

Rx / Ry				
*	実施例 715 95%, 3.13分 441 (M+1)	実施例 716 97%, 4.05分 525 (M+1)	実施例 717 88%, 3.43分 501 (M+1)	実施例 718 92%, 3.70分 533 (M+1)
*	実施例 722 91%, 2.70分 448 (M+1)	実施例 723 100%, 3.45分 532 (M+1)	実施例 724 95%, 2.95分 508 (M+1)	実施例 725 97%, 3.22分 540 (M+1)
*	実施例 729 92%, 2.70分 418 (M+1)	実施例 730 97%, 3.45分 502 (M+1)	実施例 731 94%, 2.95分 478 (M+1)	実施例 732 93%, 3.22分 510 (M+1)

[表 10-4]

基本構造

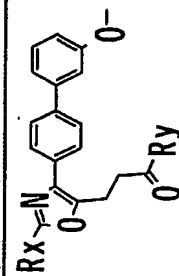


上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

Rx / Ry			
*	実施例 719 97%, 3.49分 577 (M+1)	実施例 720 100%, 4.01分 523 (M+1)	実施例 721 100%, 3.68分 509 (M+1)
*	実施例 726 100%, 3.06分 584 (M+1)	実施例 727 99%, 3.43分 530 (M+1)	実施例 728 94%, 3.17分 516 (M+1)
*	実施例 733 95%, 3.06分 554 (M+1)	実施例 734 91%, 3.43分 500 (M+1)	実施例 735 93%, 3.18分 486 (M+1)

[表 11-1]

基本構造

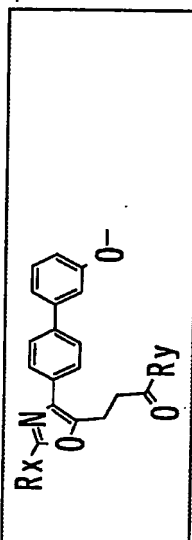


上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

$\frac{Rx}{Ry}$	CH_3^*			
	実施例 736 96%, 3.76分 563 (M+1)	実施例 737 96%, 4.48分 647 (M+1)	実施例 738 96%, 3.98分 623 (M+1)	実施例 739 100%, 4.17分 655 (M+1)
	実施例 743 98%, 2.86分 445 (M+1)	実施例 744 98%, 3.56分 529 (M+1)	実施例 745 100%, 3.09分 505 (M+1)	実施例 746 100%, 3.34分 537 (M+1)
	実施例 750 100%, 2.94分 414 (M+1)	実施例 751 88%, 3.66分 498 (M+1)	実施例 752 98%, 3.26分 474 (M+1)	実施例 753 96%, 3.49分 506 (M+1)
	実施例 757 99%, 2.85分 442 (M+1)	実施例 758 98%, 3.56分 526 (M+1)	実施例 759 98%, 3.09分 502 (M+1)	実施例 760 100%, 3.33分 534 (M+1)

[表 1 1 - 2]

基本構造

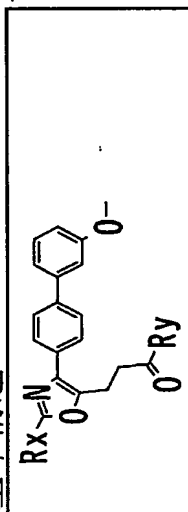


上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

Rx Ry			
	実施例 740 100%, 4.00分 699 (M+1)	実施例 741 99%, 4.45分 645 (M+1)	実施例 742 100%, 4.21分 631 (M+1)
	実施例 747 100%, 3.19分 581 (M+1)	実施例 748 86%, 3.54分 527 (M+1)	実施例 749 100%, 3.31分 513 (M+1)
	実施例 754 99%, 3.28分 550 (M+1)	実施例 755 95%, 3.65分 496 (M+1)	実施例 756 99%, 3.42分 482 (M+1)
	実施例 761 100%, 3.18分 578 (M+1)	実施例 762 87%, 3.54分 524 (M+1)	実施例 763 99%, 3.28分 510 (M+1)

[表 11-3]

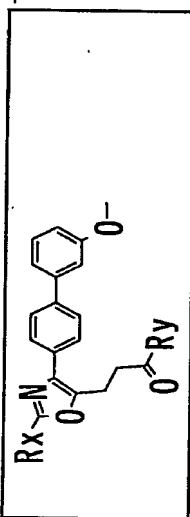
基本構造



上段：実施例番号
中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
下段：MS (APCI+, m/e)

$\frac{Rx}{Ry}$				
	実施例 764 96%, 3.33分 443 (M+1)	実施例 765 84%, 4.22分 527 (M+1)	実施例 766 100%, 3.61分 503 (M+1)	実施例 767 100%, 3.88分 535 (M+1)
	実施例 771 99%, 2.86分 450 (M+1)	実施例 772 93%, 3.58分 534 (M+1)	実施例 773 100%, 3.13分 510 (M+1)	実施例 774 100%, 3.38分 542 (M+1)
	実施例 778 100%, 2.85分 420 (M+1)	実施例 779 89%, 3.57分 504 (M+1)	実施例 780 100%, 3.10分 480 (M+1)	実施例 781 99%, 3.35分 512 (M+1)

[表 11-4]
基本構造

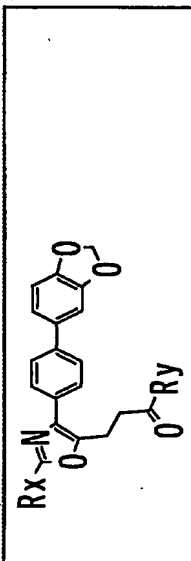


上段：実施例番号
中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
下段：MS (APCI+, m/e)

$\frac{R_x}{R_y}$			
* 	実施例 768 100%, 3.67分 579 (M+1)	実施例 769 96%, 4.18分 525 (M+1)	実施例 770 100%, 3.86分 511 (M+1)
* 	実施例 775 100%, 3.22分 586 (M+1)	実施例 776 100%, 3.57分 532 (M+1)	実施例 777 97%, 3.34分 518 (M+1)
* 	実施例 782 98%, 3.20分 556 (M+1)	実施例 783 97%, 3.56分 502 (M+1)	実施例 784 98%, 3.33分 488 (M+1)

[表 1 2-1]

基本構造



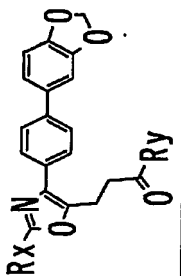
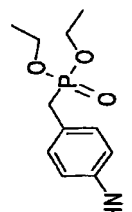
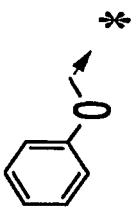
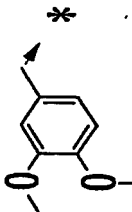

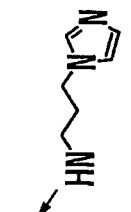
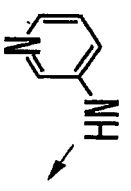
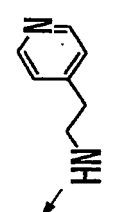
上段：実施例番号
中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
下段：MS (APCI+, m/e)

$\frac{Rx}{Ry}$			
	実施例 785 100%, 3.73分 577 (M+1)	実施例 786 100%, 4.43分 661 (M+1)	実施例 787 94%, 3.94分 637 (M+1)
	実施例 791 88%, 2.85分 459 (M+1)	実施例 792 95%, 3.54分 543 (M+1)	
	実施例 796 88%, 2.91分 428 (M+1)	実施例 797 96%, 3.62分 512 (M+1)	実施例 798 94%, 3.15分 488 (M+1)
	実施例 800 92%, 2.82分 456 (M+1)	実施例 801 97%, 3.54分 540 (M+1)	

[表 12-2]

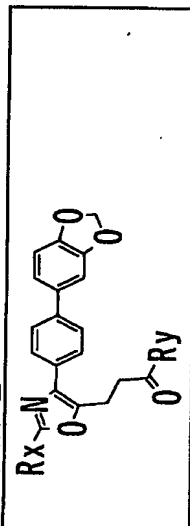
基本構造

上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

			
Rx / Ry			
			
実施例 788 81%, 4.13分 669 (M+1)	実施例 788 81%, 4.13分 669 (M+1)	実施例 789 100%, 3.95分 713 (M+1)	実施例 790 100%, 4.40分 659 (M+1)
	実施例 793 98%, 3.31分 551 (M+1)	実施例 794 94%, 3.15分 595 (M+1)	実施例 795 99%, 3.51分 541 (M+1)
			実施例 799 99%, 3.60分 510 (M+1)
	実施例 802 95%, 3.30分 548 (M+1)	実施例 803 94%, 3.14分 592 (M+1)	実施例 804 99%, 3.51分 538 (M+1)

[表 1 2 - 3]

基本構造

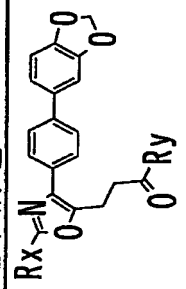


上段：実施例番号
中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
下段：MS (APCI+, m/e)

Rx / Ry			
* 	実施例 805 100%, 3.29分 457 (M+1)	実施例 806 91%, 4.17分 541 (M+1)	実施例 807 100%, 3.57分 517 (M+1)
* 	実施例 810 94%, 2.85分 464 (M+1)	実施例 811 97%, 3.56分 548 (M+1)	実施例 812 100%, 3.08分 524 (M+1)
* 	実施例 815 98%, 2.84分 434 (M+1)	実施例 816 96%, 3.55分 518 (M+1)	実施例 817 99%, 3.07分 494 (M+1)

[表 1 2 - 4]

基本構造

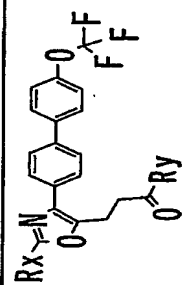


上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

$\frac{Rx}{Ry}$		
* 	実施例 808 100%, 3.61分 593 (M+1)	実施例 809 96%, 4.12分 539 (M+1)
* 	実施例 813 97%, 3.18分 600 (M+1)	実施例 814 99%, 3.54分 546 (M+1)
* 	実施例 818 96%, 3.17分 570 (M+1)	実施例 819 98%, 3.55分 516 (M+1)

[表 1 3 - 1]

基本構造



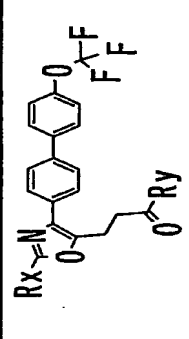
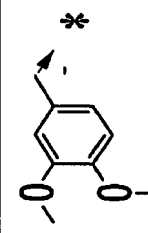
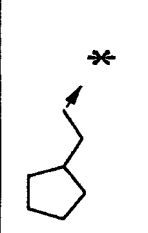
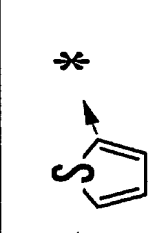
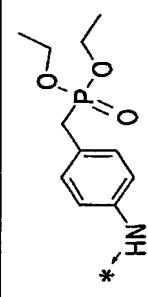
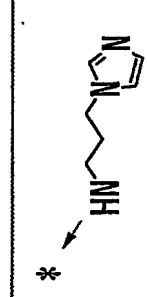
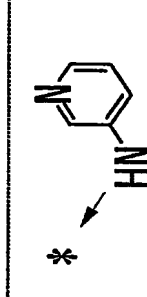
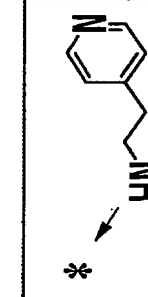
上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

Rx Ry				
	実施例 820 100%, 4.09分 617 (M+1)	実施例 821 100%, 4.75分 701 (M+1)	実施例 822 100%, 4.26分 677 (M+1)	実施例 823 100%, 4.43分 709 (M+1)
	実施例 827 100%, 3.22分 499 (M+1)	実施例 828 100%, 3.84分 583 (M+1)	実施例 829 100%, 3.42分 559 (M+1)	実施例 830 100%, 3.61分 591 (M+1)
	実施例 833 100%, 3.31分 468 (M+1)	実施例 834 100%, 3.93分 552 (M+1)	実施例 835 90%, 3.53分 528 (M+1)	実施例 836 100%, 3.73分 560 (M+1)
	実施例 840 100%, 3.22分 496 (M+1)	実施例 841 98%, 3.85分 580 (M+1)	実施例 842 95%, 3.41分 556 (M+1)	実施例 843 98%, 3.61分 588 (M+1)

[表 1 3 - 2]

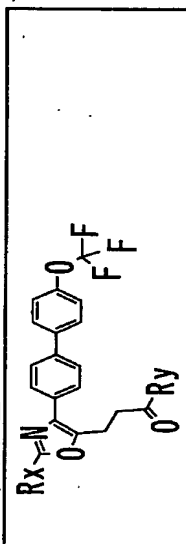
基本構造

上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

				
Rx / Ry				
	実施例 824 100%, 4.27分 753 (M+1)	実施例 825 100%, 4.72分 699 (M+1)	実施例 826 98%, 4.49分 685 (M+1)	
	実施例 831 100%, 3.48分 635 (M+1)	実施例 832 100%, 3.80分 581 (M+1)		
	実施例 837 96%, 3.57分 604 (M+1)	実施例 838 100%, 3.92分 550 (M+1)	実施例 839 96%, 3.71分 536 (M+1)	
	実施例 844 100%, 3.47分 632 (M+1)	実施例 845 96%, 3.83分 578 (M+1)	実施例 846 100%, 3.59分 564 (M+1)	

[表 1 3 - 3]

基本構造

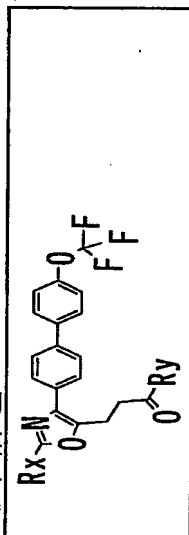


上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

Rx / Ry				
*	実施例 847 100%, 3.79分 497 (M+1)	実施例 848 100%, 4.54分 581 (M+1)	実施例 849 100%, 3.98分 557 (M+1)	実施例 850 98%, 4.19分 589 (M+1)
*	実施例 854 100%, 3.24分 504 (M+1)	実施例 855 97%, 3.87分 588 (M+1)	実施例 856 97%, 3.43分 564 (M+1)	実施例 857 99%, 3.64分 596 (M+1)
*	実施例 861 99%, 3.25分 474 (M+1)	実施例 862 100%, 3.87分 558 (M+1)	実施例 863 95%, 3.43分 534 (M+1)	実施例 864 100%, 3.64分 566 (M+1)

[表 1 3 - 4]

基本構造

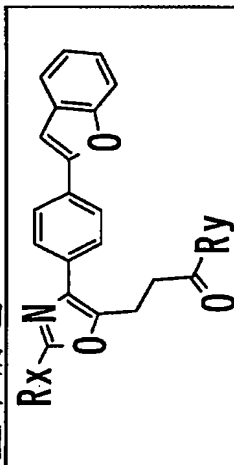


上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

Rx / Ry			
*	実施例 851 98%, 4.00分 633 (M+1)	実施例 852 100%, 4.50分 579 (M+1)	実施例 853 100%, 4.21分 565 (M+1)
*	実施例 858 99%, 3.50分 640 (M+1)	実施例 859 98%, 3.84分 586 (M+1)	実施例 860 97%, 3.62分 572 (M+1)
*	実施例 865 97%, 3.50分 610 (M+1)	実施例 866 98%, 3.83分 556 (M+1)	実施例 867 97%, 3.62分 542 (M+1)

[表 1 4]

基本構造



上段：実施例番号
 中段：HPLC 純度 (220 nm), 保持時間
 下段：MS (APCI+, m/e)

Rx / Ry					
	実施例 868 92%, 3.33分 424 (M+1)	実施例 869 83%, 3.53分 508 (M+1)	実施例 870 100%, 3.49分 484 (M+1)	実施例 871 100%, 3.54分 560 (M+1)	実施例 872 90%, 3.52分 506 (M+1)
		実施例 873 80%, 3.44分 514 (M+1)			実施例 874 89%, 3.42分 512 (M+1)

実施例 875

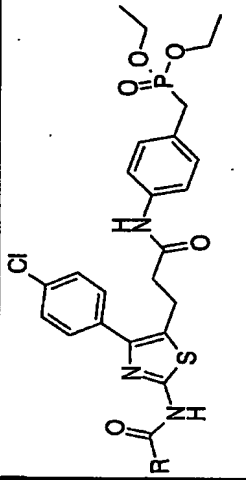
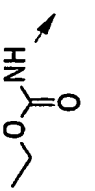
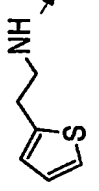
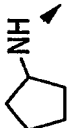
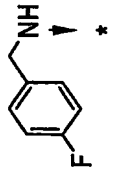
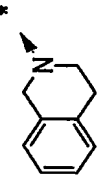
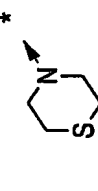
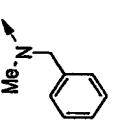
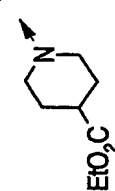
[4-({3-[2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]プロパノイル}アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチル (100mg)、エチルカルバメート (50mg)、カルボニルジイミダゾール (38mg)、ジイソプロピルエチルアミン (85 μ l)、N,N-ジメチルホルムアミド (0.5ml) の混合物を室温で8時間しんとうした。反応混合物を直接分取HPLCに注入して精製し、目的物を得た。

実施例 876~953

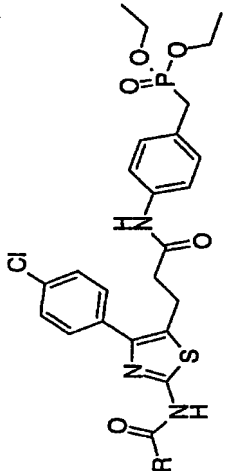
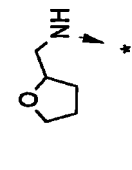
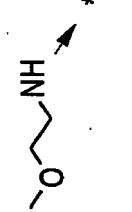
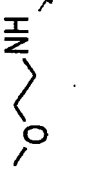
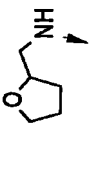
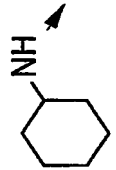
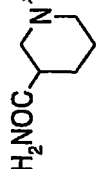
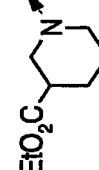
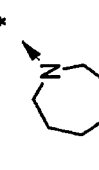
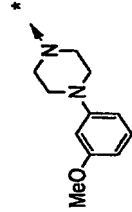
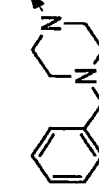
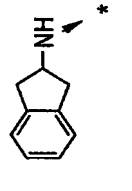
実施例 875と同様にして、目的物を得た。

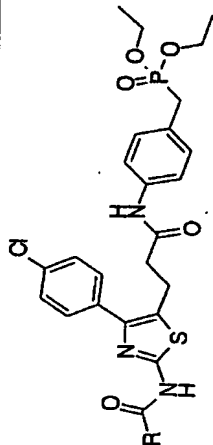

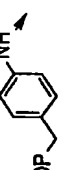
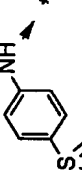
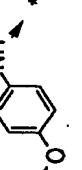
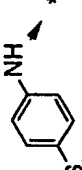
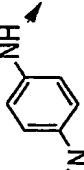
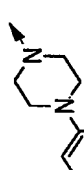
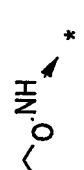
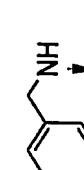
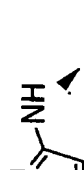
- 10 実施例 875~953の目的物の構造及び純度は、LC-MS、HPLCで確認した。該目的物の収量、構造、純度、マススペクトルのデータを[表15-1]~[表15-4]、[表16-1]~[表16-4]および[表17]に示した。

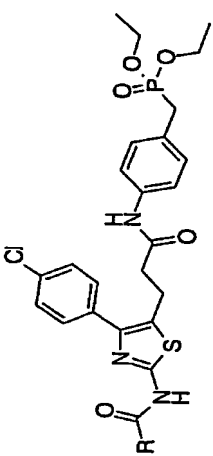
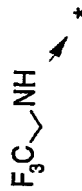
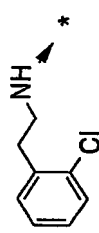
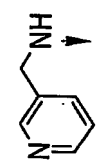
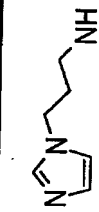
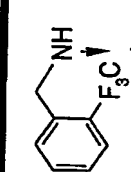
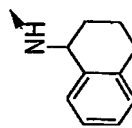
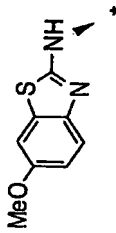
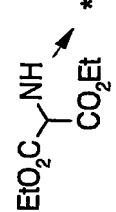
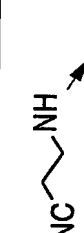
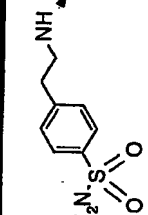
[表 15-1]

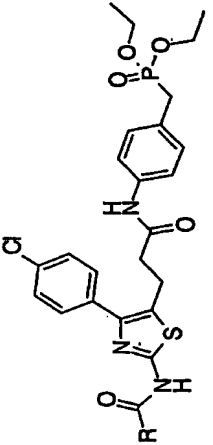
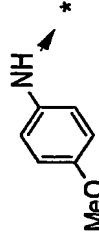
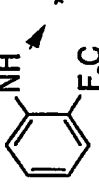
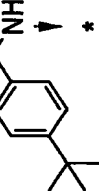

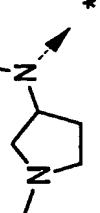
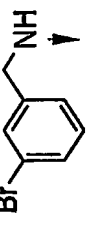
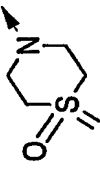
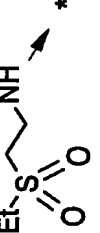
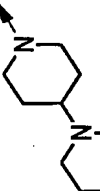
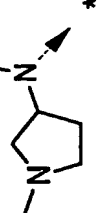
基本構造	上段: 実施例番号				中段: HPLC純度 (220nm), 保持時間 (分)				下段: MS (APCI+, m/e)											
																				
R					実施例875	99%, 3.845	667(M+1)		実施例877	95%, 4.097	619(M+1)		実施例878	99%, 4.095	659(M+1)		実施例879	99%, 4.281	645(M+1)	
					実施例880	96%, 4.363	667(M+1)		実施例882	94%, 4.280	655(M+1)		実施例883	97%, 4.117	691(M+1)		実施例884	99%, 4.386	647(M+1)	

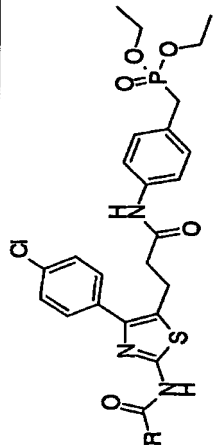
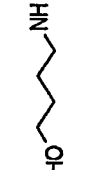
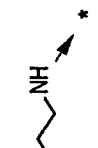
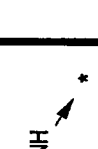
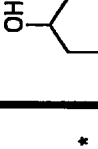
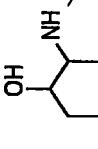
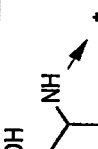


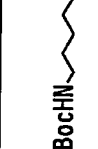
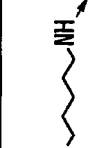
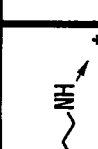
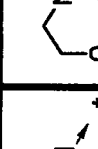
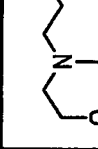
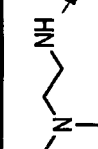
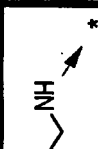

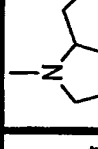
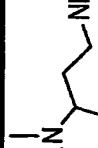
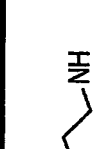


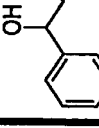
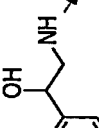
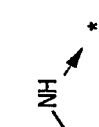
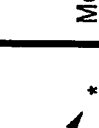
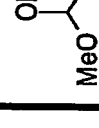
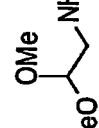
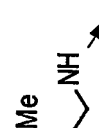
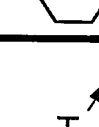
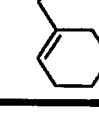
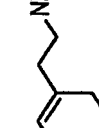

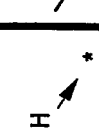
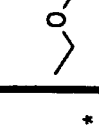
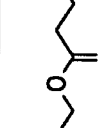
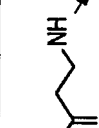
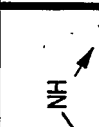

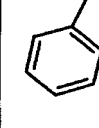
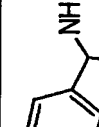
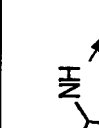


[表 15-2]

基本構造	上段: 実施例番号				中段: HPLC 純度 (220nm), 保持時間 (分)				下段: MS (APCI+, m/e)			
												
R												
	実施例 885 100%, 3.653 609 (M+1)				実施例 886 99%, 3.739 635 (M+1)				実施例 887 87%, 4.210 633 (M+1)			
R												
	実施例 890 96%, 3.538 662 (M+1)				実施例 891 94%, 4.170 691 (M+1)				実施例 892 97%, 4.352 633 (M+1)			
												
	実施例 889 95%, 4.051 726 (M+1)				実施例 893 98%, 3.417 710 (M+1)				実施例 894 98%, 3.524 712 (M+1)			

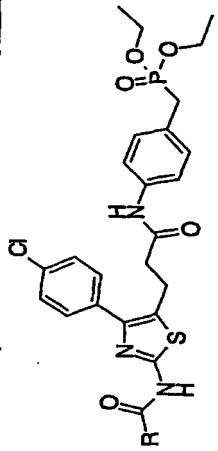
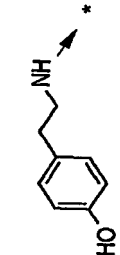
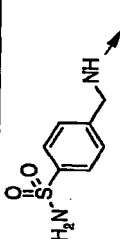
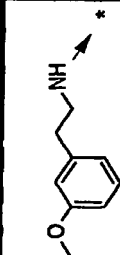
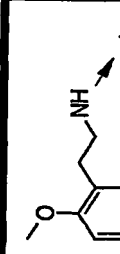
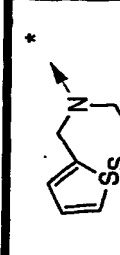
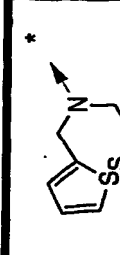
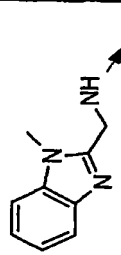
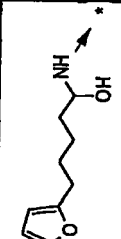
[表15-3]		上段: 実施例番号			中段: HPLC純度(220nm), 保持時間(分)			下段: MS (APCI+, m/e)												
基本構造																				
R						実施例895	99%, 3.986	623(M+1)	実施例896	90%, 3.998	777(M+1)	実施例897	96%, 4.339	767(M+1)	実施例898	96%, 4.579	733(M+1)	実施例899	98%, 3.903	748(M+1)
							実施例900	96%, 3.492	698(M+1)	実施例901	98%, 3.887	738(M+1)	実施例902	92%, 4.220	657(M+1)	実施例903	98%, 4.340	709(M+1)	実施例904	98%, 4.054

[表15-4]		上段: 実施例番号									中段: HPLC純度 (220nm), 保持時間 (分)									下段: MS (APCI+, m/e)																																			
基本構造																																																							
R		実施例905 99%, 3.996 633 (M+1)									実施例906 99%, 4.343 689 (M+1)									実施例907 99%, 3.230 642 (M+1)									実施例908 100%, 3.230 659 (M+1)									実施例909 86%, 4.362 709 (M+1)																	
	R																																																						
		実施例910 97%, 4.407 681 (M+1)									実施例911 99%, 4.150 714 (M+1)									実施例912 97%, 4.133 709 (M+1)									実施例913 100%, 3.676 604 (M+1)									実施例914 99%, 3.732 734 (M+1)																	

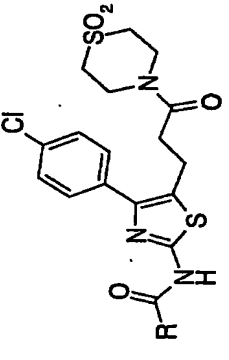
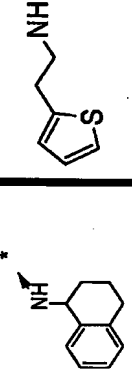
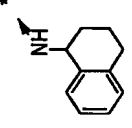
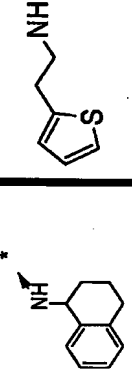
[表16-1]		上段: 実施例番号																			
基本構造		中段: HPLC純度 (220nm), 保持時間 (分)																			
下段: MS (APCI+, m/e)																					
R												実施例915 96%, 4.152 657(M+1)	実施例916 100%, 4.317 657(M+1)	実施例917 100%, 3.796 590(M+1)	実施例918 98%, 4.609 697(M+1)	実施例919 100%, 4.056 647(M+1)	実施例920 100%, 4.314 720(M+1)	実施例921 100%, 3.696 669(M+1)	実施例922 100%, 3.641 671(M+1)	実施例923 100%, 3.284 702(M+1)	実施例924 100%, 3.243 648(M+1)
	R																				

[表16-2]		上段: 実施例番号				中段: HPLC純度(220nm), 保持時間(分)				下段: MS (APCI+, m/e)			
基本構造													
R													
													
R													
													

[表16-3]		上段: 実施例番号		中段: HPLC純度 (220nm), 保持時間(分)		下段: MS (APCI+, m/e)	
基本構造							
R							
		実施例935 100%, 3.679 651(M+1)	実施例936 100%, 4.357 689(M+1)	実施例937 99%, 3.885 625(M+1)	実施例938 99%, 3.539 676(M+1)	実施例939 100%, 4.275 675(M+1)	
R							
		実施例940 99%, 4.518 731(M+1)	実施例941 98%, 3.364 608(M+1)	実施例942 99%, 4.241 673(M+1)	実施例943 99%, 4.204 677(M+1)	実施例944 99%, 4.057 647(M+1)	

[表16-4]		上段: 実施例番号				中段: HPLC純度 (220nm), 保持時間 (分)				下段: MS (APCI+, m/e)			
基本構造													
R				実施例945	99%, 3.839	671 (M+1)				実施例946	100%, 3.717	720 (M+1)	
				実施例947	99%, 4.173	685 (M+1)				実施例948	99%, 4.281	685 (M+1)	
				実施例949	99%, 4.615	743 (M+1)				実施例949	99%, 4.615	743 (M+1)	
R				実施例950	99%, 3.395	695 (M+1)				実施例951	99%, 4.494	701 (M+1)	

[表 17]

基本構造		上段: 実施例番号
		中段: HPLC 純度 (220nm), 保持時間 (分)
		下段: MS (APCI+, m/e)
R		
	実施例 952 99%, 4.005 573 (M+1)	実施例 953 99%, 3.885 553 (M+1)

実施例 954

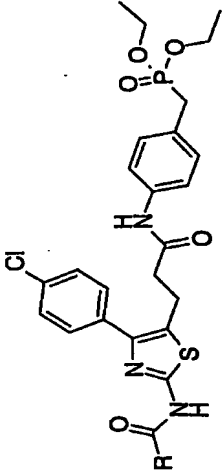
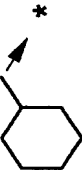
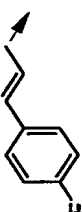
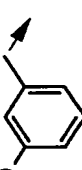
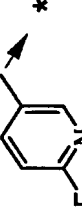
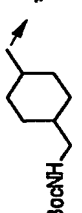
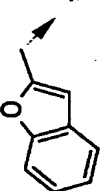

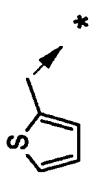
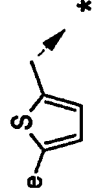
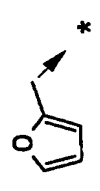
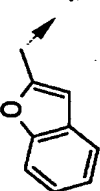

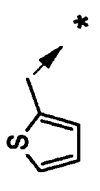
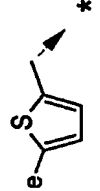
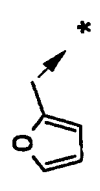
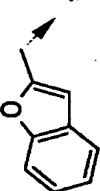

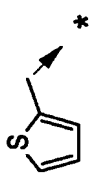
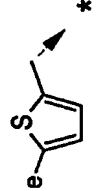
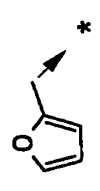
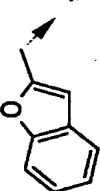

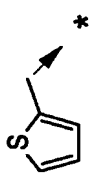
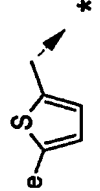
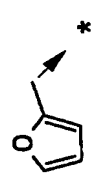
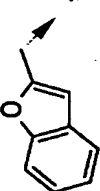

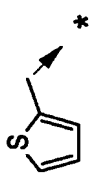
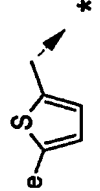
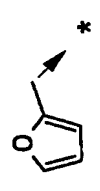
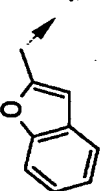

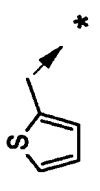
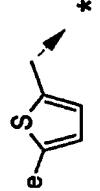
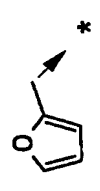
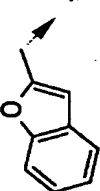

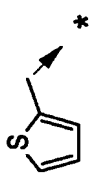
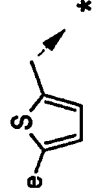
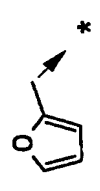
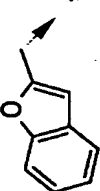

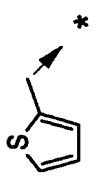
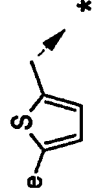
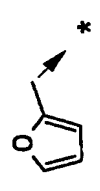
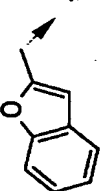

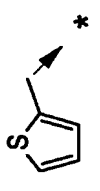
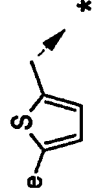
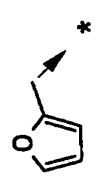
[4-({3-[2-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]プロパノイル}アミノ)ベンジル]ホスホン酸ジエチル(100mg)、シクロヘキサンカルボン酸(38mg)、1-ヒドロキシ-7-
5 -アザベンズトリアゾール(31mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(76mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.4ml)の混合物を室温で8時間しんとうした。反応混合物を直接分取HPLCに注入して精製し、目的物を得た。

実施例 955～993

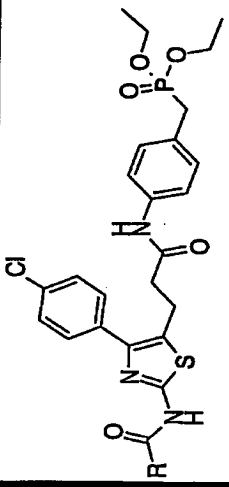
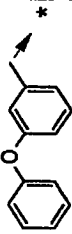
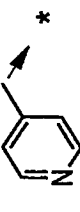
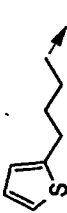
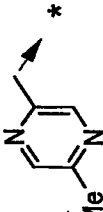

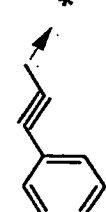
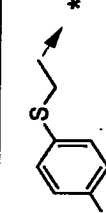
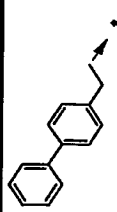
10 実施例 954と同様にして、目的物を得た。

実施例 954～993の目的物の構造及び純度は、LC-MS、HPLCで確認した。該目的物の収量、構造、純度、マススペクトルのデータを[表18-1]～[表18-2]および[表19-1]～[表19-2]に示した。

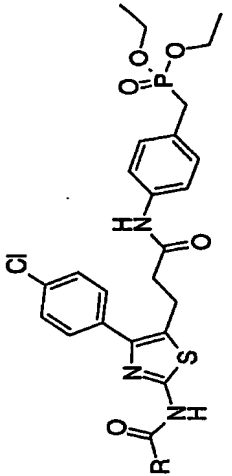

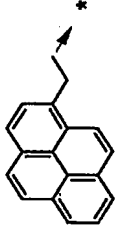
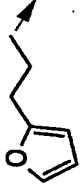

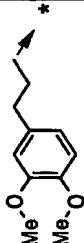
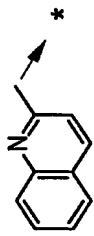
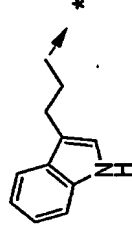
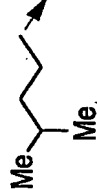
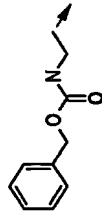

[表 18-1]

基本構造	上段: 実施例番号			中段: HPLC 純度 (220nm), 保持時間 (分)			下段: MS (APCI ⁺ , m/e)		
	R						実施例954	100%, 4.413	618(M+1)
							実施例955	100%, 3.447	656(M+1)
							実施例956	100%, 3.982	642(M+1)
R							実施例957	100%, 4.259	631(M+1)
							実施例958	99%, 4.249	747(M+1)
							実施例959	97%, 4.640	652(M+1)
							実施例960	97%, 3.996	602(M+1)
							実施例961	96%, 4.214	618(M+1)
							実施例962	96%, 4.510	632(M+1)
							実施例963	100%, 4.137	602(M+1)

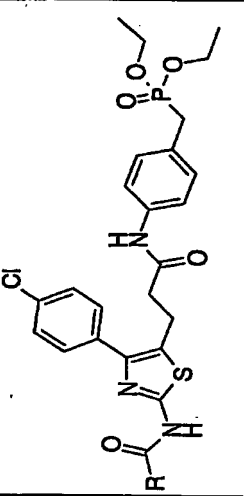
































































































































































































































































[表 18-2]

基本構造	上段: 実施例番号				中段: HPLC純度 (220nm), 保持時間 (分)				下段: MS (APCI+, m/e)										
																			
R					実施例964	100%, 3.382	704 (M+1)	実施例965	96%, 4.083	613 (M+1)	実施例966	98%, 4.408	660 (M+1)	実施例967	100%, 4.370	628 (M+1)	実施例968	100%, 4.380	668 (M+1)
R					実施例969	96%, 4.507	654 (M+1)	実施例970	99%, 4.057	636 (M+1)	実施例971	98%, 4.470	658 (M+1)	実施例972	98%, 4.363	702 (M+1)	実施例973	97%, 4.118	705 (M+1)

[表 19-1]

基本構造		上段:実施例番号			中段:HPLC純度(220nm), 保持時間(分)			下段:MS (APCI+, m/e)			
R							実施例974 99%, 4.144 575(M+1)	実施例975 98%, 4.029 750(M+1)	実施例976 98%, 4.101 628(M+1)	実施例977 96%, 4.862 610(M+1)	実施例978 99%, 4.401 700(M+1)
	R						実施例979 93%, 4.047 663(M+1)	実施例980 87%, 4.460 679(M+1)	実施例981 100%, 4.139 606(M+1)	実施例982 100%, 4.810 699(M+1)	実施例983 100%, 4.136 618(M+1)

[表19-2]

基本構造	上段: 実施例番号				中段: HPLC純度 (220nm), 保持時間 (分)				下段: MS (APCI ⁺ , m/e)			
												
R												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												
												

試験例 1

雄性 6 週齢 SD ラット（日本クレア）に 70mg/kg 体重のストレプトゾトシン（STZ）を尾静注し、糖尿病性神経障害モデルを作成した。

1 ヶ月飼育後、ラットに 0.5% メチルセルロースに懸濁した 3 mg/kg の化合物（実施例 5 または実施例 226 の化合物）を 1 ヶ月間経口投与した。対照群には、前記化合物を含まない 0.5% メチルセルロース水懸濁液を投与した。

投与終了後、ラットをネンブタールで麻酔し、37℃ のホットプレートと電気スタンドを用いて体温を一定に保ち、針電極を膝側上部および踝におき、ニューロパック 2（Neuropack 2、日本光電）を用いて原則として 1.6mA で刺激して足底部から誘発電位を検出した。異なる電極間の距離と波形の潜時差から運動神経伝導速度（MNCV、Motor Nerve Conduction Velocity）を算出した。

神経伝導速度の評価を行った後、ラットから坐骨神経を採取、坐骨神経湿重量の 20 倍量の破碎バッファー（1 M 塩化ナトリウム、2 % BSA、2 mM EDTA、80 トリプシンユニット/L のアプロチニンを含む 0.1M トリスー塩酸緩衝液、pH 7.6）を加えて超音波破碎し、破碎液を遠心分離（15,000rpm、60 分）した後、上清における BDNF の含量を測定した。

BDNF 含量は、抗 BDNF ポリクローナル抗体（Promega 社）およびビオチン化抗 BDNF 抗体（G1641、Promega 社）を用いたサンドイッチ ELISA 法により測定した。結果を [表 20] に示す。

[表 20]

	MNCV (m/s)	BDNF (ng/g)
対照群	45.1±4.4	2.0±0.4
25 実施例 5 の化合物投与群	52.7±5.0**	2.6±0.7**
実施例 226 の化合物投与群	52.3±2.4**	3.6±0.4*

平均値±SD (n=7-8)

* : p<0.05 vs 対照群 (t-test)

** : p<0.01 vs 対照群 (t-test)

[表20]に示されるように、本発明化合物は、運動神経伝導速度および神経 BDNF 含量を上昇させた。

製剤例1 (カプセルの製造)

5	1) 実施例1の化合物	30 mg
	2) 微粉末セルロース	10 mg
	3) 乳糖	19 mg
	4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
		計 60 mg
10	1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。	

製剤例2 (錠剤の製造)

	1) 実施例1の化合物	30 g
	2) 乳糖	50 g
	3) トウモロコシデンプン	15 g
15	4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
	5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
		1000錠 計 140 g
	1)、2)、3) の全量および30 g の4) を水で練合し、真空乾燥後、	
	整粒を行う。この整粒末に14 g の4) および1 g の5) を混合し、打錠機	
20	により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30 mg を含	
	有する錠剤1000錠を得る。	

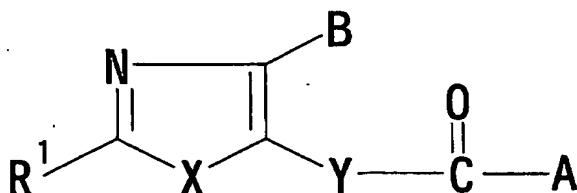
産業上の利用可能性

本発明の化合物は、優れた神経栄養因子産生・分泌促進作用を有し、糖尿

25 病性神経障害などの予防・治療に有用である。

請求の範囲

1. 式 (I)



- 5 [式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基を、Aは置換されていてもよい環状アミノ基または-NR²-W-D (R²は水素原子またはアルキル基を、Wは結合手または2価の非環状炭化水素基を、
- 10 Dは置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す) を、Bは置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を、Xは酸素原子、硫黄原子または置換されていてもよい窒素原子を、
- 15 Yは結合手または2価の非環状炭化水素基を示す] で表される化合物またはその塩。
2. R¹が置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。
3. Aが置換されていてもよい環状アミノ基である請求項1記載の化合物。
4. Aが-NR²-W-D (R²は水素原子またはアルキル基を、Wは結合
- 20 手または2価の非環状炭化水素基を、Dは置換されていてもよい環状基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいアシル基を示す) である請求項1記載の化合物。
5. Dが置換されていてもよい環状基である請求項4記載の化合物。
6. Bが置換されていてもよい炭素数6~14のアリール基である請求項1記
- 25 載の化合物。
7. Xが酸素原子である請求項1記載の化合物。

8. YがC₁₋₄アルキレンである請求項1記載の化合物。
9. 3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド；
- 5 3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(4-モルホリニル)-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジエチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド；
3-[4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-オキサゾリル]-N-[4-(ジメチルホスホノメチル)フェニル]プロピオンアミド；
3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-{4-[(2-オキシド-1, 3, 2-ジオキサホスフィナン-2-イル)メチル]フェニル}プロピオンアミド；
- 10 4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[(4-ジメチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド；
- 15 1-{3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}-4-ピペリジノール；
4-{3-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1-ジオキシド；
- 20 4-[2-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]-N-[(4-ジエチルホスホノメチル)フェニル]ブタナミド；または
4-{3-[4-(4-クロロフェニル)-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)-5-オキサゾリル]プロパノイル}チオモルホリン-1, 1'-
- 25 -ジオキシド；である請求項1記載の化合物。
10. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。
11. 糖尿病性神経障害の予防・治療剤である請求項10記載の医薬。
12. 疼痛改善剤である請求項10記載の医薬。
13. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる神経栄

養因子産生・分泌促進剤。

1 4. 糖尿病性神経障害の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

5 1 5. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病性神経障害の予防または治療方法。

1 6. 疼痛改善剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

10 1 7. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における疼痛の改善方法。

1 8. 神経栄養因子産生・分泌促進剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

15 1 9. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における神経栄養因子の産生または分泌促進方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02217

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D263/32, 263/46, 263/48, 277/28, 413/04, 413/12, 413/14, 417/12, 417/14, 405/12, 417/04, 413/06, C07F9/6506, 9/653, 9/6539, 9/6558, 9/6551, A61K31/421, 31/422, 31/426, 31/427,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D263/32, 263/46, 263/48, 277/28, 413/04, 413/12, 413/14, 417/12, 417/14, 405/12, 417/04, 413/06, C07F9/6506, 9/653, 9/6539, 9/6558, 9/6551, A61K31/421, 31/422, 31/426, 31/427,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1425505 A (INSTITUTO LUSO HARMACO D'ITALIA S.R.L.), 18 February, 1976 (18.02.76), Full text & JP 48-97868 A & US 3933838 A & DE 2365526 A1 & DE 2309251 A1 & ZA 7301208 A & AU 7352467 A1 & BE 795907 A1 & NL 7302528 A & ES 412052 A1 & FR 2181764 A1 & CA 1006525 A1	1, 4, 6, 8, 10, 12
X	EP 987265 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 22 March, 2000 (22.03.00), Full text & JP 2002-526495 A & EP 1114046 A1 & WO 00/17195 A1 & CA 2344390 A & AU 9960825 A1 & US 2002/10177 A1	1, 3-6, 8, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
09 May, 2003 (09.05.03)

Date of mailing of the international search report
27 May, 2003 (27.05.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02217

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/02505 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 21 January, 1999 (21.01.99), Full text & EP 1000040 A1 & AU 9889738 A1 & NZ 502180 A & ZA 9806089 A & BR 9811678 A & NO 2000000063 A & US 2002/72603 A1	1, 3-6, 8, 10
X	WO 01/77101 A1 (ASTRAZENECA AB), 18 October, 2001 (18.10.01), Full text & EP 1274701 A1 & BR 2001009922 A & US 2002/77337 A1 & NO 2002004774 A	1, 3, 6, 8, 10
X	EP 526877 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 10 February, 1993 (10.02.93), Full text & JP 7-242616 A & US 5380713 A & CA 2075154 A	1, 3, 6, 8, 10
X	WO 01/10866 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 15 February, 2001 (15.02.01), Full text & JP 2003-506451 A & EP 1206471 A1 & BR 2000013014 A & BG 6367 A & BG 106367 A & NO 2002000565 A	1, 4-6, 8, 10
X	JP 46-14458 B1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 17 April, 1971 (17.04.71), Example 1 (Family: none)	1, 4, 5, 7, 8, 10
X	JP 52-83747 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 July, 1977 (12.07.77), Example 19; page 3, lower left column, lines 11 to 16 (Family: none)	1, 3, 8, 10
X	STEFAN BENGTTSSON et al., Compounds related to clomethiazole VI., Synthesis of some reference compounds in connection with biotransformation studies, Acta.Pharm.Suec., 1982, Vol.19, No.1, pages 37 to 42	1, 4, 8, 10
X	TADEUSZ JAKOBIEC et al., SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF 2-AMINO-4-P-CHLOROPHENYLTHIAZOLE-5-ACETIC ACID, ARCHIVUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS, 1978, Vol.26, Nos.1 to 6, pages 935 to 941	1, 3, 4, 6, 8, 10
P, X	WO 02/20484 A1 (ASTRAZENECA AB), 14 March, 2002 (14.03.02), Full text & AU 2001084584 A	1, 4-6, 8, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02217

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 97/36882 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 09 October, 1997 (09.10.97), & JP 9-323983 A & EP 891340 A1 & US 6177452 B1 & US 6498179 B1 & CA 2247419 A & AU 9721777 A1</p>	1-14, 16, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02217

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15, 17, 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 15, 17 and 19 relate to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02217

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/433, 31/4439, 31/454, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/541,
31/544, 31/675, 31/4545, 31/4709, A61P3/10, 25/00, 25/04,
43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/433, 31/4439, 31/454, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/541,
31/544, 31/675, 31/4545, 31/4709, A61P3/10, 25/00, 25/04,
43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

<Scope of international search>

Claim 1 includes extremely many compounds, but only few of the claimed
compounds are supported by the description within the meaning of PCT
Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Therefore, this search has been carried out only on compounds
supported by the description and disclosed, namely, compounds of the
general formula (I) wherein X is oxygen or sulfur; Y is a divalent acyclic
hydrocarbon group; and B is alkyl or optionally substituted phenyl.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D263/32, 263/46, 263/48, 277/28, 413/04, 413/12, 413/14, 417/12, 417/14, 405/12, 417/04, 413/06, C07F9/6506, 9/653, 9/6539, 9/6558, 9/6551, A61K31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/454, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/541, 31/554, 31/675, 31/4545, 31/4709, A61P3/10, 25/00, 25/04, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D263/32, 263/46, 263/48, 277/28, 413/04, 413/12, 413/14, 417/12, 417/14, 405/12, 417/04, 413/06, C07F9/6506, 9/653, 9/6539, 9/6558, 9/6551, A61K31/421, 31/422, 31/426, 31/427, 31/433, 31/4439, 31/454, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/541, 31/554, 31/675, 31/4545, 31/4709, A61P3/10, 25/00, 25/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	GB 1425505 A (INSTITUTO LUSO HARMACO D' ITALIA S. R. L.) 1976. 02. 18 全文 & JP 48-97868 A & US 3933838 A & DE 2365526 A1 & DE 2309251 A1 & ZA 7301208 A & AU 7352467 A1 & BE 795907 A1 & NL 7302528 A & ES 412052 A1 & FR 2181764 A1 & CA 1006525 A1	1, 4, 6, 8, 10, 12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 05. 03

国際調査報告の発送日

27.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希



4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 987265 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2000. 03. 22 全文 & JP 2002-526495 A & EP 1114046 A1 & WO 00/17195 A1 & CA 2344390 A & AU 9960825 A1 & US 2002/10177 A1	1, 3-6, 8, 10
X	WO 99/02505 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 1999. 01. 21 全文 & EP 1000040 A1 & AU 9889738 A1 & NZ 502180 A & ZA 9806089 A & BR 9811678 A & NO 2000000063 A & US 2002/72603 A1	1, 3-6, 8, 10
X	WO 01/77101 A1 (ASTRAZENECA AB) 2001. 10. 18 全文 & EP 1274701 A1 & BR 2001009922 A & US 2002/77337 A1 & NO 2002004774 A	1, 3, 6, 8, 10
X	EP 526877 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 1993. 02. 10 全文 & JP 7-242616 A & US 5380713 A & CA 2075154 A	1, 3, 6, 8, 10
X	WO 01/10866 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2001. 02. 15 全文 & JP 2003-506451 A & EP 1206471 A1 & BR 2000013014 A & BG 6367 A & BG 106367 A & NO 2002000565 A	1, 4-6, 8, 10
X	JP 46-14458 B1 (藤沢薬品工業株式会社) 1971. 04. 17 実施例 1 (ファミリーなし)	1, 4, 5, 7, 8, 10
X	JP 52-83747 A (山之内製薬株式会社) 1977. 07. 12 実施例 19, 第 3 頁左下欄第 11 ~ 16 行 (ファミリーなし)	1, 3, 8, 10
X	STEFAN BENGTTSSON, et al., Compounds related to clomethiazole VI. Synthesis of some reference compounds in connection with biotransformation studies, Acta Pharm. Suec., 1982, Vol. 19, No. 1, p. 37-42	1, 4, 8, 10
X	TADEUSZ JAKOBIEC, et al., SYNTHESIS OF DERIVATIVES OF 2-AMINO -4-P-CHLOROPHENYLTHIAZOLE-5-ACETIC ACID, ARCHIVUM IMMUNOLOGI AE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS, 1978, Vol. 26, No. 1-6, p. 935- 941	1, 3, 4, 6, 8, 10
PX	WO 02/20484 A1 (ASTRAZENECA AB) 2002. 03. 14 全文 & AU 2001084584 A	1, 4-6, 8, 10

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献のカテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	WO 97/36882 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD) 1997. 10. 09 & JP 9-323983 A & EP 891340 A1 & US 6177452 B1 & US 6498179 B1 & CA 2247419 A & AU 9721777 A1	1-14, 16, 18

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15, 17, 19 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲15, 17及び19は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

<国際調査の範囲>

請求の範囲1は、非常に多数の化物部を包含している。しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、調査は、明細書に裏付けられ、開示されている部分、すなわち、式(I)において、Xが酸素原子又は硫黄原子、Yが2価の非環状炭化水素基、Bがアルキル基又は置換されていてもよいフェニル基のものについて行った。

THIS PAGE BLANK (USPTO)